

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS
ANNÉE 1953

N°

675

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

CHASQUÈS Roger

né le 13 Juin 1927, à COLOMBES (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 30 Juin 1953

Intérêt des différentes techniques biopsiques dans le diagnostic précoce du Cancer du col utérin

PRÉSIDENT :

M. J. DELARUE, Professeur

1953

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1953

N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T EN M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

CHASQUES Roger

né le 13 Juin 1927 à Colombes (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le1953

INTERET DES DIFFERENTES TECHNIQUES BIOPSIQUES
DANS LE DIAGNOSTIC PRECOCE DU CANCER
DU COL UTERIN

Président : M.J. DELARUE, Professeur



DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC,
DELBET, GOUGEROT (H.) GUILLAIN, HARVIER, LAIGNEL-LAVASTINE
LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LOEPER, MARION, MA
THIEU, MOCQUOT, MULON, OMBREDANNE, ROUVIERE, SANNIE, SEBI
LEAU, SEZARY, TANON.

DOYEN : Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR : Jean VERNE

I. - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux sports	CHAILLEY -BERT (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	POLONOVSKI(M.)
(Hotel-Dieu	BROCQ (P.)
Cliniques chirur- (Saint Antoine	CADENAT (F.)
gicales (Salpêtrière	MONDOR (H.)
(Cochin	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et or thopédique	MERLE D'AUBIGNE
Clinique de Cardiologie	DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'ortho pédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro pulmonaire ..	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de Puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphili tiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux..	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552217_0031

Clinique des Maladies infectieuses	MOLLARET (P.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)	
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)	
	(Hotel-Dieu	BENARD (H.)
	(Bichat	LAROCHE (G.)
Cliniques médicales	(Cochin	MOREAU (R.)
	(Pitié	LIAN (C.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANÇON (L.)	
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)	
	(Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
Cliniques obstétricales..	(Baudelocque ..	LEVY-SOLAL (E.)
	(Port-Royal	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)	
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)	
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET (C.)	
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)	
Clinique rhumatologique	COSTE (F.)	
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)	
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)	
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL	
Clinique urologique	FEY (B.)	
Embryologie	GIROUD (A.)	
Génétique	LAMY (M.)	
Histoire de la Médecine et de la chirurgie ..	MOUQUIN (M.)	
Histologie	CHAMPY (C.)	
Hygiène et clinique de la première enfance ..	CATHALA (J.)	
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)	
Médecine du travail	DESOILLE (H.)	
Médecine Légale	PIEDELIEVRE (R.)	
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)	
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)	
Pathologie exotique	LAVIER (G.)	
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)	
Pathologie médicale	BARIETY (M.)	
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)	
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)	
Physico chimie médicale (chaire à titre personnel).....	DOGNON (A.)	
Physiologie	BINET (L.)	
Physique médicale	STROHL (A.)	
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)	
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)	
Thérapeutique	TURPIN (R.)	

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRE DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

MM.

Anatomie	(N..
	(DEBEYRE (J.)
	(DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS
	((Mlle P.) Pr.s.ch.
	(BUSSE (F.)
Bactériologie	(FASQUELLE (R.)
	(NEVOT (A.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
	(ETTORI (J.)
	(Pr. s.ch.
Chimie médicale	(JAYLE (M.F.)
	(Pr. s.ch.
	(SCHAPIRA (G.)
Dermato-Syphiligraphie	N..
	(BULLIARD (H.)
	(Pr.s.ch.
Histologie	(COUJARD (R.)
	(DESCLAUX (P.)
Hydrologie	DEBRAY (C.)
Hygiène	(BOYER (J.)
	(DEPARIS (M.)
Médecine légale	(DEROBERT (L.)
	(GAULTIER (J.)
Neurochirurgie	N..
Neurologie	SEZE (S. de)
	(GRASSET (J.)
	(LEPAGE (F.)
Obstétrique	(MAYER (M.)
	(MERGER (R.)
	(RAVINA (J.)
	(VARANGOT (J.)

Ophtalmologie	(OFFRET (G.)
	(DESVIGNES (P.)
	(HALPHEN (E.)
Oto-rhino-laryngologie	(Pr.s.ch.
	(MADURO (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.)
Parasitologie coloniale	CHABAUD
	(ABOULKER (P.)
	(BAUMANN (J.)
	(GOSSET (J.)
	(HUGUIER (J.)
Pathologie chirurgicale	(LAURENCE (G.)
	(LEGER (L.)
	(OLIVIER (Cl.)
	(PADOVANI (P.)
	(POILLEUX (M.)
	(ROUX (M.)
	(RUDLER (J.C.)
	(VERNE (J.M.)
Pathologie expérimentale	MERKLEN (P.)
	(BERNARD (J.)
	(BOUDIN (G.)
Pathologie médicale	(CASTAIGNE (P.)
	(CONTE (M.)
	(DECOURT (J.)
	(DOMART (A.)
	(DREYFUS (Gilbert)
	(FAUVERT (R.)
	(HAMBURGER (J.)
	(KOURILSKY (R.)
	(MILLIEZ (P.)
Pathologie médicale	(PERRAULT (M.)
	(RAMBERT (P.)
	(THIEFFRY (St.)
	(TURIAF (J.)
	(N...
	(N...
	(N...
Pédiatrie	(LAPLANE (R.)
	(MARIE (J.)

	(LEVY (Mlle J.)
	(Pr. s.ch.
Pharmacologie	(CHEYMOL (J.H.)
	(Pr. s. ch.
	(BARGETON (D.)
Physiologie	(PARROT (J.L.)
	(DJOURNO (A.)
Physique médicale	(GOUGEROT (L.)
Phychiatrie	BARUK (H.)
Psychiatrie infantile ...	MICHAUX (L.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	PERRAULT, chargé de l'en seignement.
Urologie	KUSS (R.)

III - PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES

RAPPELES A L'EXERCICE
pour le service des examens

MM. BRINDEAU (A.) (Obstétrique), GATELLIER (J.) (Clini
que chirurgicale), LE LORIER (V.) (Obstétrique), VAUDES
CAL (R.) (Obstétrique)

IV. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.
	(AMELINE (A.)
Clinique chirurgicale ...	(MENEGAUX (G.)
	(PATEL (J.)
	(SICARD (A.)

MM.

	(BOULIN (R.)
	(BROUET (G.)
	(CACHERA (R.)
	(GARCIN (J.)
Clinique médicale	(
	(HAGUENAU (M.)
	(LENEGRE (J.)
	(MARCHAL (G.)
	(SOULIE (E.)
Clinique obstétricale	(DIGONNET (L.)
	(ECALLE (G.)
Clinique ophtalmologique ..	RENARD (G.)
Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)

-:-:-:-

MM.

Secrétaire de la Faculté MOREL (J.)
 Secrétaire adjoint ...Mlle CHANTEUIL (G.)

-:-:-:-

Bibliothécaire en chef Docteur HAHN (A.)

Bibliothécaires (M.DOUAN (G.) Mlles DUMAITRE (I
 (GOICHON (A.M.) LE NOIR (G.)

-:-:-:-

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole
 a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui
 lui seront présentées, doivent être considérées comme pro-
 pres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner au-
 cune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.DELARUE,

Professeur d'anatomo pathologie de la
Faculté de Médecine de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur,

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse
Qu'il accepte l'hommage de notre
respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur ISIDOR,

Ancien Chef de Laboratoire de la Faculté,
Anatomo - Pathologiste de l'Hopital de Saint Germain
en Laye,
qui nous a inspiré le sujet de ce travail,
Grâce aux conseils éclairés qu'il nous a toujours
donnés avec une extrême bienveillance, nous avons
pu mener ce travail à bonne fin.
Qu'il soit assuré de notre vive gratitude.

A Monsieur le Docteur COURTOIS,

Gynécologue accoucheur en Chef de l'Hopital de
Saint Germain en Laye,
En hommage respectueux et en témoignage de notre
profonde reconnaissance, pour l'enseignement qu'il
nous a donné.

A Monsieur le Docteur PHILIPPE,

Gynécologue accoucheur adjoint de l'Hopital de
Saint Germain en Laye,
Avec nos vifs remerciements pour l'aide précieuse
qu'il nous a apportée dans la réalisation de ce
travail.

A Monsieur le Docteur WALLON,

Assistant de Curiothérapie de la Salpêtrière
Avec nos remerciements sincères et notre respec
tueuse reconnaissance,

A Monsieur le Docteur FOUET,

Ancien Chef de Clinique de la Faculté,
Médecin de l'Hopital de Saint Germain en Laye
en Hommage respectueux.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

-:-:-:-:-

Monsieur le Professeur C.LIAN

Monsieur le Professeur P.MATHIEU

Monsieur le Professeur Agrégé M.PERRAULT

Monsieur le Docteur R.LEIBOVICI
Chirurgien des Hopitaux

Monsieur le Professeur R.DEBRE

Monsieur le Professeur FUNCK-BRENTANO

Monsieur le Docteur M.BOLGERT
Médecin des Hopitaux

Monsieur le Professeur Agrégé J.RAVINA

Monsieur le Docteur L.MICHON
Chirurgien des Hopitaux

Monsieur le Docteur P.DELINOTTE
Chirurgien des Hopitaux

Monsieur le Professeur F.LEMAITRE

INTERET DES DIFFERENTES TECHNIQUES BIOPSIQUES
DANS LE DIAGNOSTIC PRECOCE DU CANCER
DU COL UTERIN

☐ ☒ ☐

CHAPITRE I

- 2 -

INTRODUCTION

Le diagnostic précoce du cancer du col de l'utérus est un problème toujours à l'ordre du jour, car c'est de lui que dépendent les résultats du traitement mis en oeuvre.

Depuis quelques années cette question a pris une importance particulière, et les efforts se sont multipliés en vue d'un dépistage du cancer du col à un stade dit "pré-clinique" c'est à dire avant qu'il ne se soit révélé par des signes fonctionnels et physiques nettement évolués et par conséquent tardifs. On tend en effet actuellement à faire le diagnostic à un stade où l'épithélioma est encore strictement localisé à l'épithélium sans aucun processus invasif et n'est révélé souvent que par des signes cliniques minimes.

Aussi comprend on que les différentes techniques de diagnostic précoce aient pris une importance sans cesse grandissante.

Parmi elles, il semble que la plupart des auteurs soient d'accord pour affirmer que le test de Schiller, les frottis, la colposcopie permettent essentiellement un diagnostic de présomption, mais que seule la biopsie est capable de donner un diagnostic de certitude.

C'est donc volontairement que nous avons limité le sujet de cette thèse, à l'étude des différentes techniques biopsiques du col, en insistant particulièrement sur une technique nouvelle : la biopsie cône endocervicale dont l'intérêt est capital en vue d'un dépistage précoce.

Il nous a été possible, lors de notre séjour dans

• • • / • • •

le service de Gynécologie Obstétrique du Docteur Courtois à l'Hopital de Saint Germain en Laye, de pratiquer, sous les directives de M.Isidor, et grâce à l'obligeance de MM. Philippe et Wallon, un certain nombre de biopsies à l'aide de divers instruments :

- pinces emporte-pièce pour biopsies superficielles localisées de l'exocol.
- curettes fines pour curettage de l'endocol et de l'endomètre
- mais surtout : pinces à biopsie circulaire de M.Wallon et à biopsie conique de M.Philippe de type Gusberg, pour le prélèvement de la zone de transition exocol-endocol.

Nous avons pu ainsi dépister quelques cas de cancers du col très localisés, non évidents cliniquement, par la biopsie systématique pratiquée chez ces femmes.

Après avoir brièvement retracé les différentes étapes qui ont été franchies depuis le siècle dernier dans le diagnostic du cancer du col au début, et rappelé la place et la valeur de la biopsie parmi les autres méthodes de diagnostic, nous ferons un bref rappel de l'histologie du col et en particulier de la jonction entre l'épithélium pavimenteux de l'exocol et l'épithélium cylindrique de l'endocol, cette zone étant considérée actuellement par tous les auteurs comme étant le point de départ des cancers du col.

Nous consacrerons ensuite un chapitre spécial à l'étude des différentes techniques biopsiques en essayant de préciser : leurs indications, les instruments employés le siège et la valeur de chaque méthode, ainsi que les résultats obtenus.

Nous rappellerons ensuite les critères histopathologiques sur lesquels reposent actuellement le diagnostic "d'épithélioma intra épithélial ou pré-invasif" du col et les multiples difficultés d'interprétation que peuvent soulever l'existence de lésions appelées par certains "pré cancéreuses " ou d'anomalies épithéliales bénignes, mais dont les limites avec le cancer sont mal définies et connues.

Nous essaierons enfin de tirer certaines conclusions à la lumière des quelques observations que nous avons pu rassembler.

.../...

Loin d'avoir la prétention d'apporter ici une statistique personnelle considérable, nous nous proposons surtout de mettre en valeur l'intérêt que présentent ces différentes techniques biopsiques et en particulier la biopsie cône endocervicale, dans le dépistage précoce du cancer du col, et cela, grâce à ces quelques observations et à une bibliographie importante.

Nous aimerions ainsi contribuer un peu à l'étude de cette question si captivante pour le praticien comme pour le spécialiste - et au sujet de laquelle tant de travaux ont été écrits.

CHAPITRE I I

--:--

HISTORIQUE DU DIAGNOSTIC DU CANCER DU COL AU DEBUT

PLACE ET VALEUR

DE LA BIOPSIE PARMI LES AUTRES METHODES DE DIAGNOSTIC

A - Historique du diagnostic du cancer du col au début :

a) dans le courant du siècle dernier :

On a reconnu que le cancer du col n'était pas douloureux qu'il était reconnaissable à la présence d'une ulcération in durée et saignante.

Le diagnostic reposait essentiellement sur des lésions macroscopiques, visibles à l'oeil nu :

- bourgeon ou petits choux fleurs, friables, mamelonnés reposant sur une base indurée.

- petites ulcérations saignantes au moindre contact dont l'infiltration et l'induration dépassaient les limites de l'ulcération.

On portait un diagnostic uniquement sur l'anamnèse et l'examen clinique de la malade.

.../...

b) dans une deuxième étape :

On se rendait compte que ces signes n'étaient pas toujours immuables. Grâce aux examens histo-pathologiques on put constater que des ulcérations cervicales macroscopiquement comparables à des ulcérations métritiques, pouvaient être déjà des cancers invasifs.

L'induration n'était donc pas constante dans le cancer du col au début.

Cependant, l'existence d'une ulcération saignant facilement restait une notion essentielle, dans la sémiologie classique.

c) une troisième étape a été franchie

I) en 1928 par Schiller lorsqu'il mit au point l'étude de la charge en glycogène de l'épithélium cervical colorable par une solution de Lugol. Lorsque cet épithélium est normal, les couches superficielles contiennent du glycogène, et il se colore en brun acajou.

Par contre, en dehors de toute ulcération, de toute induration, de tout saignement, l'épithélium pavimenteux kératinisé et celui du carcinome au début, dépourvu de glycogène ne prennent pas le lugol, bien que non spécifique, puisque cela se produit également dans tout une série de modifications épithéliales, dues en particulier aux mérites cervicales.

L'ère de la biopsie et de l'histologie était ouverte.

En effet, l'examen de l'épithélium anormal que l'on a biopsié permet parfois de trouver des modifications nucléaires qui font considérer qu'il existe dans cette zone iode négative un cancer encore localisé dans l'épithélium.

"On peut ainsi faire le diagnostic du cancer du col avant l'apparition de l'ulcération cervicale" et le cancer du col au début apparaît comme étant une plage iode-négative à contour net. (Professeur Funk Brentano)

Alors que l'on donnait auparavant comme critères du cancer : la tumeur, l'ulcération et la métastase, l'examen histologique permet aujourd'hui de baser le diagnostic sur des modifications structurales non visibles à l'oeil nu.

.../...

La disposition anarchique des cellules épithéliales, l'irrégularité des cellules et de leurs noyaux, la présence de mitoses souvent atypiques, avec ou même sans pénétration dans le chorion, tels sont les critères qu'exigent les anatomo pathologistes pour diagnostiquer un cancer.

Parallèlement au test de Schiller, d'autres méthodes de diagnostic furent mises au point, et vinrent se compléter mutuellement.

2) Dès 1924 Hinselman pensa à dépister les transformations de la zone épithéliale cancéreuse avant que celle ci arrive à la forme érosive.

Le colposcope, qu'il inventa, permet, grâce à une jumelle à prisme, l'inspection binoculaire du vagin, du col et de l'orifice cervical avec un grossissement de 10 à 12 fois.

Les moindres anomalies et surtout les zones de modification de la surface du col, trop infimes pour être diagnostiquées à l'oeil nu, seront décelées par le colposcope. Cet instrument permettra de préciser l'endroit où la biopsie devra être pratiquée.

3) Enfin, depuis 1928, où Papanicolaou décrit pour la première fois la présence de cellules atypiques dans les sécrétions vaginales des femmes atteintes de cancer utérin et en particulier depuis une dizaine d'années où les travaux de Meigs, Graham et Lyre s'ajoutèrent à ceux de Papanicolaou et Traut, la méthode cytologique vint compléter les autres méthodes de dépistage précoce du cancer du col.

Elle est basée sur le fait que la desquamation des couches superficielles des lésions cancéreuses est d'ordinaire beaucoup plus active, en raison de leur friabilité que celle d'un épithélium normal.

Ces méthodes, considérées au début avec un certain scepticisme et peu employées, prirent progressivement de l'importance, et l'on put bientôt constater, surtout depuis ces dix dernières années, qu'elles se développèrent d'autant plus que le diagnostic précoce du cancer du col était plus à l'ordre du jour !

On mesure aisément le pas énorme qui a été fait entre l'époque où des lésions nettement évoluées étaient nécessaires pour porter un diagnostic de cancer et celle actuelle, où tous les moyens chimiques, colposcopiques, colpocytologiques se complètent pour poser un diagnostic de probabilité et classer une femme "suspecte" alors qu'elle ne présente que des signes mineurs,

.../...

voire parfois aucun signe pouvant faire craindre l'existence d'un cancer localisé.

Ce diagnostic de présomption sera toujours systématiquement et obligatoirement confirmé par l'histologie qui seule pourra porter alors un diagnostic de certitude.

La biopsie est devenue aujourd'hui un acte capital, tant pour affirmer le diagnostic que pour commander une conduite thérapeutique.

La notion actuelle d'épithélioma non invasif c'est à dire encore localisé strictement à l'épithélium cervical, tend à multiplier son emploi même sur des cols sains, en vue de faire le dépistage systématique du cancer à ce stade très précoce.

B - Place et valeur de la biopsie parmi les autres méthodes de diagnostic de cancer du col :

Depuis longtemps, surtout à la suite des travaux de Besnier, Durez, Siredey et surtout J.L. Faure, tout examen au spéculum découvrant une érosion ou un bourgeonnement, était obligatoirement suivi d'une biopsie superficielle sur la zone suspecte.

Dès 1928, Schiller recommandait une biopsie en surface à l'aide d'une cuiller tranchante qui râcle la surface des lésions suspectes.

Il semble que les grands progrès qui ont été réalisés depuis quelques années dans le diagnostic précoce du cancer du col, notamment au stade intra épithélial et non encore invasif, résident dans le fait que la pratique de la biopsie s'est considérablement développée dans tous les pays que son usage est devenu systématique, non plus tellement pour affirmer un diagnostic qui s'impose, macroscopiquement, au niveau de l'exocol, mais pour différencier des altérations malignes strictement localisées et minimales, d'autres altérations histologiquement bénignes,

Pour déceler des lésions endocervicales invisibles à l'oeil nu, là où la colposcopie et le test de Schiller sont impuissants,

Enfin pour confirmer et donner une quasi certitude là où les frottis ont donné un "diagnostic de présomption. "

C'est ainsi qu'actuellement de nombreux auteurs tels que Friedman (1934) Young, Hertig et Armstrong (1949) Sturgis (1951) et d'autres préconisent des biopsies multiples et répétées pour diminuer le risque de passer à côté de l'anomalie histologique essentielle. Ils pratiquent systématiquement leurs "punch biopsy"

.../

à proximité de l'orifice cervical, aux endroits correspondants à 3 h, 6 h, 9 h, et 12 h.

- Comme il est impossible de distinguer à l'oeil nu un cancer au début d'une lésion bénigne, Phaneuf et Belson (1939) ou Pund et Auerbach (1946) estiment qu'un prélèvement aux fins d'examen histologique, doit être pratiqué au niveau de toute lésion suspecte. Cette méthode leur a donné des résultats incontestables.

- Lock et Caldwell (1949) ont biopsié 17,8% des malades qu'ils ont examinées en 5 ans : ils ont découvert 29 carcinomes ayant macroscopiquement l'aspect d'une lésion bénigne, ce qui représente environ 1,7% des 1.800 biopsies qu'ils ont pratiquées.

- Piper (1949) a dû faire 1.600 biopsies pour trouver 11 cancers non invasifs.

- Te Linde et Galvin (1946) recommandent la biopsie de routine lors de tout curettage et sur tout col d'apparence anormale : 1,3% de leurs biopsies ont montré des lésions cancéreuses.

- Tant les gynécologues étrangers que français ont tendance actuellement à pratiquer des biopsies systématiques non seulement au niveau de la lésion cliniquement suspecte, mais encore au niveau de toute ulcération, érosion ectopie endocervicale, ulcération avec éversion, hypertrophie, atrophie, kératose du col ou toute autre lésion d'apparence bénigne.

- Young, Hertig et Armstrong (1949) ont décélé en pratiquant dans ces cas une biopsie de routine, soit au niveau de la lésion même, soit à 6 h et à 12 h. un pourcentage de 1,2% de cancer "in situ"

- Le Professeur Goulard de Andrade préconise même une biopsie systématique lors de toute cervicite chronique et M. Isidor partage cette opinion en précisant qu'elle serait indiquée lors de toute cervicite en dehors et pendant la grossesse, ces lésions inflammatoires pouvant cacher des lésions extrêmement suspectes, capables certes de régresser après l'accouchement, mais pouvant également, dans quelques cas, persister. C'est là le problème si complexe et si débattu des anomalies cellulaires durant la grossesse !

.../...

- M. Béclère pratique la "double biopsie" c'est à dire une biopsie superficielle sur tout point anormal, si minime soit-il ou qui saigne à la surface du col, une biopsie intracervicale à l'aide d'une curette spéciale étroite et longue, lorsque le col, bien que macroscopiquement sain, est le siège d'un petit saignement suspect, notamment après expression du canal cervical entre les deux valves du spéculum.

Cependant, nous savons qu'un col macroscopiquement d'apparence normale peut être porteur d'un cancer localisé à l'épithélium pavimenteux, associé ou non à un microcarcinome invasif, et que le saignement au contact est loin d'être toujours constant (Te Linde, Grasset et collaborateurs, Calvin en 1944, Pund et Auerbach en 1946)

Aussi MM. de Watteville, Geisendorf, Danon d'une part, M. Palmer d'autre part, au XVe Congrès de l'Association des Sociétés de Gynécologie et d'Obstétrique de Langue Française d'Alger, ont insisté sur l'emploi tant du test de Schiller que du colposcope d'Hinselman pour "diriger" et "orienter" le prélèvement biopsique.

Ces deux méthodes, bien que non spécifiques, sont des méthodes de dépistage hautement appréciables, lorsqu'elles sont associées l'une à l'autre.

- Le test de Schiller : sans doute, ce test ne peut servir à reconnaître le caractère néoplasique ou non d'un col ulcéré. Sur des lésions inflammatoires ou traumatiques, ou sur un col de femme ménopausée ou castrée, les zones iodo-négatives n'ont aucune signification et ne sont dues qu'à une perte transitoire du glycogène, soit par érosion de l'épithélium, soit par une diminution de la glyco-génopexie à ce niveau.

Par contre, l'intérêt de ce test réside essentiellement dans le fait qu'il élimine à coup sûr une lésion cancéreuse de l'épithélium pavimenteux, lorsque celui-ci se colore de façon homogène, et dans le fait qu'il permet de déceler sur un col d'apparence normale et non ulcéré des zones anormales qui peuvent être, d'après M. Palmer, une dystrophie bénigne, une dysplasie suspecte ou un épithélioma au début, non encore ulcéré. Des atypies épithéliales invisibles à la simple inspection apparaîtront après application de la solution de Lugol.

.../...

C'est dire que ce test n'aura d'intérêt que s'il est fait systématiquement sur tous les cols, même et surtout s'ils paraissent normaux. Il indiquerait ainsi des limites de l'épithélium normal et les zones devant être biopsiées, c'est là son intérêt majeur.

- la colposcopie

Comme le test de Schiller, elle est un guide précieux pour la biopsie.

M. Palmer nous dit à ce propos : "qu'elle permet de diagnostiquer d'emblée comme bénignes une série d'aspects cervicaux tels que les ectopies, les atrophies et les inflammations, et surtout elle permet de localiser la biopsie éventuelle sur le ou les points les plus suspects"

En effet, cette méthode permet une certaine discrimination histopathologique des lésions qu'elle permet de voir, et c'est là sa supériorité. Elle saura différencier souvent :

- une atypie épithéliale simple d'une atypie épithéliale aggravée (Wespi)
- apprécier les tendances prolifératives de l'épithélium et ses différences d'épaisseur.
- étudier surtout les zones de transformations où l'épithélium pavimenteux tend à regagner sur le cylindrique dans les cas si fréquents d'ectropion et d'ectopie de la muqueuse endocervicale.

Sachant que le point de départ des cancers non invasifs et des micro-carcinomes se situe presque toujours au niveau de cette jonction des deux épithéliums, on conçoit l'utilité incontestable de cette méthode dans l'établissement du diagnostic précoce du cancer du col.

- La colpomicroscopie d'Antoine :

permettant un grossissement de 140 fois au lieu de 10 à 12 fois comme le colposcope d'Hinselman, constitue donc une "véritable microscopie de surface sur tissu vivant".

Cette méthode permet, par coloration in situ à l'hématoxyline, d'étudier correctement les noyaux des deux ou trois couches les plus superficielles de la zone suspecte et de reconnaître de façon plus précise un cancer intra-épithélial préinvasif, sans préjuger bien entendu de l'envahissement en profondeur.

.../

En résumé :

Si l'on se réfère aux travaux de la Clinique Gynécologique de l'Hopital Broca, d'Octobre 1950 à Octobre 1951, les 15 cas d'épithéliomas intra-épithéliaux diagnostiqués ont été révélés

- par un test de Schiller positif : zone iodo-négative à contours nets.
- par la colposcopie : sous l'aspect de mosaïque, de base de leucoplasie, et de zone iodo-négative à contours nets.
- par la biopsie : qui a permis de trancher la nature exacte de l'épithélium atypique décelé par les autres méthodes et de porter un diagnostic affirmatif.

Le prélèvement histologique sera donc toujours guidé par ces deux méthodes.

Malheureusement, tant le test de Schiller que la colposcopie ne sont pas des méthodes spécifiques et il faut reconnaître l'impuissance même du colposcope à interpréter certaines zones qui sont le siège d'inflammations. De plus, ce ne sont que des "tests superficiels" si l'on peut dire, et ni des lésions endocervicales, sauf peut être celles qui siègent tout près de l'orifice externe, ni les zones d'envahissement en profondeur ne pourront être décelées.

C'est également le principal reproche que l'on puisse faire aux frottis vaginaux.

- la méthode cytologique :

conçue par Papanicolaou, se base, comme chacun le sait, sur la possibilité de reconnaître dans le contenu vaginal des éléments provenant de la surface de desquamation des tumeurs de l'utérus, et de dévoiler des lésions cancéreuses au stade débutant, non envahissant, cliniquement asymptomatiques. Ce fait fut confirmé dès 1943 par Meigs, Graham et collaborateurs, et par Ayre.

Depuis cette date, la méthode des frottis eut un succès sans cesse grandissant auprès des gynécologues et cancérologues, tant étrangers que français. Les nombreuses publications de ceux qui la pratiquent (Papanicolaou, Traut, Vespignandi, de Watteville, Netter, de Brux, Béclère) témoignent de son utilité indéniable dans le dépistage du cancer du col au début, sans signe clinique.

.../...

Cependant, de nombreuses discussions s'élèvent depuis un certain temps déjà, entre les partisans des frottis et les anatomo pathologistes sur la valeur de cette technique.

Il ne nous appartient certes pas de donner notre opinion sur un sujet aussi délicat, mais simplement d'apprécier et résumer rapidement les arguments de ceux qui considèrent la méthode cytologique avec un scepticisme certain et sans doute justifié.

Les divergences de vue portent :

- non seulement sur "l'application sociale" c'est à dire la généralisation de la méthode, comme l'explique M.Isidor,
- mais encore sur la valeur scientifique, et la certitude des résultats eux-mêmes.

D'après la précieuse étude de M.Moricard (1952) la mise au point de M.Isidor sur le cyto-diagnostic du cancer du col, et les conclusions tirées par M. de Brux à la fin de son rapport au Congrès d'Alger de Mai 1952, on peut dire que les limites actuelles de la méthode cytologique sont les suivantes :

- 1) cette méthode est incapable de fixer le degré d'envahissement du cancer et de localiser son siège.
- 2) elle n'apporte aucun "critère spécifique permettant de reconnaître sûrement une ou plusieurs cellules cancéreuses isolées".

Ces cellules, séparées en outre du tissu même dont elles se sont échappées, sont le plus souvent altérées, ayant macéré plus ou moins longtemps dans la lumière vaginale.

Par ailleurs, M. Moricard explique "qu'aucun test préconisé pour reconnaître des cellules cancéreuses dans un frottis, n'est spécifique du cancer":

a) la polynucléation cellulaire s'observe dans les cellules pavimenteuses cylindriques endocervicales, lorsqu'il y a inflammation chronique.

b) la présence de noyaux bourgeonnants n'apporte pas de certitude absolue du cancer, ceux ci pouvant se rencontrer dans l'épithélium en voie de réparation (lors d'inflamma-

.../...

tion ou d'hypoplasie cervicale)

c) les polypes intra utérins ou intra cervicaux : invisibles, peuvent donner des images cytologiques faussement malignes (métaplasie épithéliale, globes parakératosiques)

C'est sans nul doute l'existence de ces anomalies cytologiques observées dans les lésions inflammatoires et dystrophiques du col qui explique le haut pourcentage des faux diagnostics positifs du cancer apportés par les frottis quand ils sont réalisés sur des cols suspects comme cela a été démontré dès 1948 par Gates et Warren.

- 3) Contrairement à l'opinion de certains, l'interprétation des frottis est extrêmement délicate, longue et difficile. La cytologie exige donc :

- un personnel nombreux et surtout compétent.
- composé de médecins biologistes possédant une expérience anatomo pathologique et cytologique reconnue, et ce sont là des conditions parfois difficiles à réaliser.

Enfin, quelle que soit la valeur du colpo cytologiste, la constatation d'une appartenance au groupe IV ou V de Papanicolaou même répétée, n'autorise pas à affirmer l'épithélioma.

A l'Hopital Broca, sur 60 cas, 13 furent catalogués : frottis positifs (IV et V) alors que les biopsies se révélèrent négatives.

Erreurs de diagnostic dues essentiellement à la présence d'histiocytes anormaux, de cellules inflammatoires de morphologie très anormale et suspecte, enfin de lésions épithéliales dysplasiques très difficiles à interpréter.

Par ailleurs, 3 cas de cancers évidents cliniquement et avancés se révélèrent par des frottis négatifs et des biopsies positives.

Erreurs dues aux phénomènes de nécrose d'inflammations et aux hémorragies qui cachaient les éléments cellulaires cancéreux.

.../...

Que conclure après toutes ces restrictions si ce n'est que la méthode cytologique présente des faiblesses incontestables et que sa valeur ne doit jamais être sur-estimée.

"Un diagnostic cytologique positif ne doit pas en principe être considéré comme scientifiquement sûr au moins à l'heure actuelle " (Professeur Delarue)

Il semble qu'actuellement, d'après les travaux de M.Moricard, les problèmes cytologiques deviennent beaucoup plus complexes et délicats, et qu'ils reposent ultérieurement sur des critères plus précis tels que :

- les modifications nucléaires chromosomiques (mitoses pluri-polaires, polyploïdies élevées, précessions chromosomiques)
- les modifications cytoplasmiques (disparition localisée du glycogène)
- ou la perte de l'architecture normale de l'épithélium.

Telle qu'elle est pour le moment, la méthode de des frottis tient certes sa place parmi les autres méthodes de dépistage du cancer intra-épithélial, car l'on ne peut nier l'intérêt que présente l'existence de cellules "suspectes" sur un produit de raclage de l'exocol et surtout de l'endocol utérin. C'est en effet dans ce dernier cas, et au stade d'épithélioma intra-épithélial, que la desquamation cellulaire serait la plus riche.

Cependant, même les plus ardents propagateurs du partiens de la méthode cytologique tels que Papanicolaou, Traut, Ayre, Heigs ou Te Linde, Wespi, de Watteville, affirment qu'il est toujours nécessaire d'établir le diagnostic de cancer sur une biopsie, même si les frottis répétés s'avèrent positifs.

On peut donc dire que toutes les méthodes de détection précoce du cancer intra épithélial du col se complètent utilement : le test de Schiller et la colposcopie guident la biopsie, le frottis donne la probabilité, la biopsie donne la certitude du diagnostic.

Un fait domine, c'est la convergence de toutes les méthodes de dépistage vers la biopsie qui, si elle est complète, bien organisée et bien exécutée, sera seule capable de nous renseigner sur la localisation, la pénétration en profondeur et le type histologique du cancer dépisté.

Son intérêt est donc majeur, non seulement pour porter un diagnostic de malignité, mais encore et sur tout pour poser les indications thérapeutiques ultérieures.

CHAPITRE III

--:--:--

HISTOLOGIE

Nous pensons qu'il serait intéressant, avant d'entreprendre l'étude des techniques biopsiques, de faire un bref rappel de l'histologie de la muqueuse de l'exocol et de l'endocol.

I° - Normalement chez la multipare, il faut distinguer :

a) la muqueuse du museau de tanche :

Elle est analogue à celle du vagin, dermo-papillaire. Tout l'exocol est revêtu par un épithélium pavimenteux stratifié.

Cette muqueuse repose sur un chorion très dense et pauvre en cellules.

Elle comprend classiquement (Dierch, Papanicolaou, Moricard) 5 couches différentes :

- La couche C1 : est la couche basale au contact du tissu conjonctif

- la couche C2 : est constituée par des cellules polyédriques.

- la couche C3 : est constituée également par des cellules polyédriques où les ponts intercellulaires sont bien visibles et les noyaux irréguliers.

- la couche C4 : les cellules ont une forme en navette, les membranes cellulaires sont épaisses, les noyaux sont de forme ellipsoïdale. C'est dans les couches C3 et C4 que la charge en glycogène est la plus importante. Elle diminue ou disparaît dans :

- la couche C5 : où les cellules sont en desquamation, sans subir de kératinisation vraie.

.../...

Papanicolaou les nomme "cellules cornifiées" pour les opposer aux cellules kératinisées de la peau.

b) la muqueuse du canal cervical :

Elle commence exactement à l'ouverture de l'orifice du col. Elle est tapissée par un épithélium cylindrique prismatique de cellules à mucus avec des ilots de cellules ciliées. Dans le chorion sous jacent sont logées de nombreuses glandes muqueuses en tubes ramifiés.

Cet épithélium cylindrique endo-cervical est constitué par une seule assise cellulaire qui donne une réaction positive au muci- carmin et qui est normalement dépourvue de glyco gène.

2° - Variations morphologiques
- - - - -

Loin de rester toujours aussi schématique, l'aspect de la muqueuse cervicale peut varier de façon notable et de nombreuses modifications morphologiques peuvent être décrites chez la multipare notamment.

On sait, ^{en} effet, qu'après des accouchements répétés ou des infections cervicales diverses, le col subit des remaniements d'importance variable.

- l'orifice cervical est très généralement plus large.
- il est fréquent de constater un certain "ectropion" de la muqueuse endocervicale cylindrique qui forme une zone rouge au pourtour de l'orifice cervical.
- Par ailleurs, le col est souvent dilacéré, déchiré, ulcéré, et sa cicatrisation se fait au dépens de l'épithélium pavimenteux qui bourgeonne, forme des prolongements dans la profondeur et tend à s'hyperplasier. Il se produit là, nécessairement, une prolifération cellulaire active, et il ne sera pas toujours aisé pour l'anatomopathologiste de ne pas considérer cette zone de régénération et de métaplasie, comme suspecte.

Ces variations en quelque sorte normales de la muqueuse du col nous font comprendre pourquoi la limite entre la zone glandulaire de l'endocol et la zone pavimenteuse de l'exocol est des plus variables. Ceci nous explique aussi pourquoi la réunion de ces deux zones ou "Jonction cylindro-pavimenteuse" est si mal définie et décrite.

CHAPITRE

IV

ETUDE

DES DIFFERENTES TECHNIQUES BIOPSIQUES DU COL

Tout notre travail a été axé essentiellement sur une question dont l'intérêt pratique est capital pour le gynécologue et que nous allons essayer d'étudier à présent. Il s'agit des différentes techniques de biopsie du col actuellement employées en France et à l'étranger en vue d'établir un diagnostic de cancer du col de l'utérus aussi certain et précocé que possible.

Nous étudierons successivement :

- 1°) Les circonstances dans lesquelles une biopsie s'impose.
- 2°) Le siège de cette biopsie, les instruments employés, la valeur de chaque méthode, et les résultats obtenus.
- 3°) Les conclusions que l'on peut tirer de cette étude.

1°) INDICATIONS DE LA BIOPSIE

Plusieurs cas peuvent se présenter :

1 - Cas évidents :

Il va sans dire que la vue, lors d'un examen au spéculum d'un certain nombre de lésions ou d'anomalies du col, impose à leur niveau une biopsie.

- Les lésions bourgeonnantes, un peu exubérantes, en choux fleurs, mamelonnées, bien que des métrites à surface mamelonnée se voient fréquemment dans de simples processus inflammatoires, appellent d'emblée une biopsie.

Il en est de même :

- Des lésions plus ou moins ulcérées ayant tendance à saigner facilement et reposant souvent sur une base indurée.

Bref toutes lésions correspondant au stade I de la Classification internationale.

2 - Signes fonctionnels suspects :

- Les métrorragies :

Elles constituent un des signes les plus suspects qui doivent toujours donner l'éveil et faire pratiquer des examens complémentaires de façon systématique.

Toute métrorragie, spontanée ou provoquée, apparaissant entre les règles et à plus forte raison après la ménopause, aussi minime soit-elle, devra faire pratiquer parallèlement au test de Schiller et aux frottis, des biopsies de l'exocol de l'endocol et de l'endomètre.

Il faut savoir : qu'une simple rosée sanglante apparaissant en plusieurs points d'une lésion après la seule mobilisation du col à distance par la mise du spéculum, ou de la distension consécutive à l'écartement des valves, sera toujours considérée comme un caractère hautement suspect, et imposera une biopsie de la lésion.

De même, l'apparition d'une goutte de sang à l'orifice du canal cervical externe après expression du col par le spéculum commandera également une biopsie endocervicale systématique.

- La leucorrhée :

Elle apparaît fréquemment avec les hémorragies de contact parfois même avant. Quand une lésion existe déjà, elle est

due à la réaction inflammatoire au niveau de la lésion. Elle peut aussi être la conséquence d'hémorragies discrètes qui n'apparaîtront à la vulve que sous forme de pertes à peine colorées, mais qui malgré leur banalité ne devront jamais être négligées.

Cependant, de nombreux cancers ne provoquant pas, même au stade invasif, de leucorrhée pas plus que d'hémorragie l'anamnèse alors sera muette.

C'est dans ce cas que le dépistage systématique aura tout son intérêt.

3 - Cas relevant de l'examen systématique :

Actuellement le problème du diagnostic précoce du cancer du col ne peut être résolu que par sa recherche systématique devant des signes non évidents de malignité ou par son dépistage à un stade non clinique asymptomatique.

A) Cas non suspects à priori, mais devant donner l'éveil :

Ce sont les cas les plus importants à connaître car ils ne présentent aucun signe macroscopique de malignité et peuvent aisément passer inaperçus.

Ce sont le plus souvent des lésions extrêmement discrètes dont l'apparence banale risque de tromper ou bien des anomalies à peine visibles que seule la biopsie peut déceler après avoir été guidée par la colposcopie et le test de Schiller.

Seront donc toujours biopsiées :

a) sur un col enflammé et rouge, les lésions très vascularisées, parcourues de nombreux capillaires.

b) sur un col métritique :

- Les lésions excentrées par rapport à l'orifice cervical externe. La surface de la métrite tantôt érosive, tantôt érythémateuse siège essentiellement au niveau d'une lèvre et n'est plus centrée par l'orifice cervical, comme dans les formes inflammatoires banales.

- Les lésions à bord linéaire :

À l'encontre de ces formes inflammatoires, la transition avec la muqueuse saine se fait ici de façon brutale, selon une limite linéaire.

- Les lésions de métrite découvertes pendant ou après la ménopause, ou qui après électrocoagulation ne cicatrisent pas, ont tendance à s'étendre, suinter ou saigner.

c) Les polypes muqueux du col :

Même s'ils ont une structure histologique bénigne ils peuvent dans certains cas s'implanter sur une lésion maligne, dont ils constituent alors la manifestation symptomatique.

On se méfiera surtout des polypes :

- apparaissant chez une femme ménopausée.
- présentant des ulcérations, une coloration terne.
- saignant au contact ou reposant sur une base infiltrée.

d) Les ectropions de la muqueuse endocervicale :

Chez la multipare à col largement ouvert, ils sont de nature bénigne le plus souvent mais peuvent cependant s'associer à des réactions inflammatoires plus ou moins intenses et masquer des zones extrêmement suspectes, visibles à l'examen histologique.

Il en est de même de certaines ectopies atypiques saignant au contact.

Il faut savoir par ailleurs que certains ectropions de la grossesse pourront être biopsiés sans dommage et que les renseignements à leur sujet fournis par l'histologie risquent de porter un diagnostic d'épithélioma encore intra-épithélial alors que aucun signe clinique ne permettrait d'y songer.

Il nous a été ainsi possible d'en étudier un cas très évocateur dans le service de Gynécologie de Saint-Germain-en-Laye et dont nous résumerons l'observation ultérieurement.

c) Les Leucoplasies

qui sont classiquement considérées comme des lésions pré-cancéreuses.

Elles se présentent, lorsqu'elles sont visibles à l'oeil nu, sous la forme de placards polycycliques ou de taches arrondies de la taille d'une lentille, suré-

levées, de couleur blanche un peu nacrée.

Il faut savoir que l'épithélium leucoplasique qui est kératinisé ne se colore pas par l'iode, car il y a à son niveau disparition brusque de la charge en glycogène.

Aussi ne doit-on pas considérer d'emblée cette zone iode-négative comme un épithélioma au début. Cependant toute modification de son aspect ou de la muqueuse sous-jacente, qui peut présenter un léger dépoli ou une imperceptible modification de teinte par rapport au reste de la muqueuse, impose une biopsie.

La plaque de leucoplasie peut devenir plus épaisse, divisée par des sillons, et il sera capital de découvrir le moment où à l'épaississement simple succède la prolifération néoplasique.

Il convient d'insister sur le fait que dans tous ces cas où les lésions, même d'apparence bénigne, sont visibles à l'œil nu, le test de Schiller sera toujours pratiqué et le prélèvement devra porter non seulement sur la lésion elle-même mais encore sur toute plage iode-négative de la surface du col ou à la limite entre cette zone iode-négative et l'érosion cervicale.

E) Cas dépistés par l'examen systématique :

Ce sont les cas où aucun signe fonctionnel ou physique ne peut faire penser à un cancer au début, mais qui cependant pourront être dépistés par la mise en oeuvre systématique de toutes les méthodes actuelles de détection précoce de l'épithélioma, au stade intra-épithélial ou stade "0".

On sait aujourd'hui qu'il s'écoule un certain temps entre le début du cancer du col et le moment où apparaît la première goutte de sang. Tous les centres de dépistage précoce, essaieront donc de rechercher systématiquement ce cancer chez des femmes en apparence saines et cela par différentes méthodes, à savoir :

- le test de Schiller,
- la Colposcopie,
- les frottis vaginaux et cervicaux.

Ces méthodes de dépistage pourront être également mises en oeuvre chez des femmes venant consulter pour des symptômes gynécologiques courants : tels que stérilité,

prolapsus, céphalées prémenstruelles, leucorrhée, ou prurit vulvaire.

Aussi la biopsie sera-t-elle toujours pratiquée :

- a) sur toute tache iodo-négative à contours nets, au test de Schiller.

Ceci est actuellement devenu une loi.

Non que les zones lugophobes signent toujours l'existence d'un cancer puisqu'elles se voient dans les ectopies, les leucoplasies bénignes, les métrites etc... mais il n'existe pratiquement pas de cas où la charge en glycogène soit normale lors d'un épithélioma exocervical.

D'autre part, il est reconnu actuellement que seules les zones iodo-négatives à "contours nets" sont suspectes.

- b) sur toute zone suspecte, décollée à la colposcopie.

Ce procédé permet d'éliminer les atrophies, les ectopies ou les inflammations diagnostiquées comme bénignes et de faire biopsier toute lésion considérée comme suspecte par cette méthode, à savoir :

- les mosaïques : zones de petits rectangles ou losanges de couleur blanc jaunâtre avec leur réseau rouge polygonal.
- les bases de leucoplasies : blanchâtres avec de gros points rouge vif.
- les leucoplasies : de petite dimensions avec leur aspect blanc brillant.

- c) Lorsque tous frottis vaginaux ou cervicaux se révéleront positifs ou simplement suspects pour cancer.

La notion d'épithélioma intra-épithélial sans signe clinique ou cancer au stade "0" doit inciter le gynécologue et le médecin en général, à avoir présente à l'esprit la connaissance qu'un col strictement normal à l'inspection peut cacher aussi bien un :

cancer intra-épithélial de l'exocol, et là le test de Schiller prend toute sa valeur,

qu'un cancer intra-épithélial endocervical, où le seul signe pouvant parfois mais non toujours, donner l'éveil sera le saignement, même minime, lors de l'expression du col avec les valves du spéculum de Cusco ou lors du passage d'un hystéromètre. Même en son absence toute

lésion suspecte à l'orifice ou l'existence de frottis positifs, rend obligatoire l'étude de la cavité cervicale

Il convient d'insister sur cette forme de diagnostic à début endo-cervical car :

- Elle peut rester longtemps méconnue, en effet :
- Elle est à l'abri aussi bien du toucher digital que de l'examen au spéculum, du test de Schiller que de la colposcopie.
- Elle survient assez fréquemment puisque les statistiques françaises et étrangères (celles de M. le Pr. Mocquot, MM. Douay, Déclère, Ayre) la retrouvent dans 30 % des cas.

Dans ce cas la biopsie faite à l'aide d'une curette conique, pourra seule apporter un diagnostic.

4 - En résumé :

Dans le cadre actuel du dépistage du cancer du col de l'utérus au stade intra-épithélial, la pratique de la biopsie devient de plus en plus large, afin de pouvoir déceler l'épithélioma avant qu'il ne devienne invasif.

Aussi faudra-t-il pratiquer une ou plusieurs biopsies :

- non seulement sur des lésions macroscopiquement évidentes,
- mais encore lors de toute anomalie du col : ulcération, ou cervicite chronique même d'apparence bénigne mais ne guérissant pas après un traitement anti-infectieux et ayant tendance à saigner.
- lors de toute zone iodo-négative, ou de frottis positifs ou suspects.
- lors de tout saignement spontané ou provoqué.
- sans oublier le curettage de l'endocol et de la cavité corporelle lorsque ces derniers signes n'ont pas fait leur preuve par un cancer superficiel de l'exocol.

Il est évident que les biopsies devront être toujours répétées devant des lésions suspectes qui n'ont pas fait leur preuve et c'est là un point capital pour la conduite thérapeutique ultérieure.

5 - A part :

On ne saurait trop insister sur l'intérêt que présente une bonne fixation des fragments biopsiques prélevés :

L'opérateur doit avoir, à sa portée, un flacon pouvant contenir une masse de liquide correspondant à 60 fois environ celle du fragment tissulaire à fixer. Le liquide fixateur varie, évidemment, suivant ce que l'on veut mettre en évidence.

En ce qui concerne la recherche des modifications inflammatoires ou néoplasiques, il est recommandé d'employer le Dubosc-Brazil que l'on préparera au moment de l'emploi. En voici la formule :

Alcool à 80 °		150 cm ³
Formol à 40 %		60 "
Acide acétique		15 "
Acide picrique		1 gr.

Mélanger pour l'usage la solution alcoolique d'acide picrique avec le formol et l'acide suivant les proportions données.

Ce fixateur a l'avantage de conserver le glycogène intracellulaire (tout au moins sur l'épithélium cervical) il permettra de faire une bonne étude topographique et cytologique.

En ce qui concerne l'endomètre, il est recommandé de diviser le prélèvement en plusieurs fragments qui seront plongés l'un dans le Dubosc-Brazil, un autre dans le sublimé acétique :

Sol. aq. sat. de sublimé		95 cm ³
Acide acétique cristal		5 "

en vue de la réaction plasmale:

un autre dans le fixateur de Helly

Bichlorure de mercure		5 gr.
Bichromate de potassium		2,5 gr.
Eau distillée		100 cm ³

Ajouter au moment de l'emploi 10 % de formol pur (appareil mitochondrial);

un autre enfin dans de l'acétone conservé à 0 ° (phosphatases)

2°) SIEGE DE LA BIOPSIE, INSTRUMENTS EMPLOYES, VALEUR.

Les techniques de prélèvement biopsiques sont variables suivant le siège de la lésion examinée.

D'une façon générale, le col sera exposé au spéculum, fixé par une pince à griffes, puis attiré à la vulve et désinfecté à l'aide d'une solution antiseptique ordinaire.

.. -

BIOPSIES DE L'EXOCOL

a) Biopsies localisées :

Il est préférable en principe de commencer par une ou plusieurs biopsies très localisées sur les points les plus suspects, car l'expérience montre, que si l'on fait d'emblée une biopsie très large et que l'on n'ait pas la possibilité matérielle d'exécuter les coupes sérieées de toute la pièce, on risque que tout l'examen histologique laisse échapper la zone la plus suspecte.

Les biopsies localisées peuvent être réalisées de plusieurs façons et à l'aide de différentes pinces.

1°) La pince emporte-pièce de J.L. Faure :

Elle est utilisée de façon courante en France.

- Description :

C'est une pince dont l'extrémité est composée de deux anneaux grossièrement triangulaires à bord coupant qui chevauchent l'un sur l'autre.

- Valeur :

Elle est d'un usage très facile pour les lésions végétantes ou ulcérées et pour les lésions siégeant sur le pourtour même de l'orifice cervical.

Par contre, elle est d'utilisation peu pratique pour les lésions qui ne siègent pas exactement sur le rebord de l'orifice cervical, le chevauchement des deux mâchoires faisant déraiper l'instrument sur une

surface plane. D'autre part le principal reproche que l'on puisse lui faire c'est d'être traumatisante et d'entraîner souvent des hémorragies importantes.

2°) La pince à biopsie de Douay :

- Description :

C'est une pince fine et longue dont l'extrémité est constituée par deux mâchoires. La supérieure seule est mobile et a les bords coupants; elle est reliée par une tige qui commande le mouvement de section. L'inférieure est divisée en quatre cases où viennent se loger les fragments prélevés.

- Valeur. Technique :

C'est un instrument utilisé couramment par les auteurs suisses, américains qui en font des variantes, et surtout par les gynécologues français. M. Palmer l'utilise pour pratiquer les biopsies localisées de la manière suivante :

Le col étant bien exposé, de préférence avec un spéculum court. Il saisit délicatement avec une pince de Pozzi la muqueuse du museau de tanche juste à côté du point suspect, soulevant ainsi un petit pli de la muqueuse, que la pince emportera sur une profondeur de 1 mm. environ.

Un premier prélèvement est fait sur le point le plus typique de la lésion, puis éventuellement un second sur sa bordure.

Le lieu et l'étendue du prélèvement est ensuite noté sur le schéma de la colposcopie ou du test de Schiller.

- L'intérêt de cette technique biopsique est d'être facile à réaliser et surtout de ne pas être traumatisante. Par ailleurs les prélèvements sont suffisamment profonds pour contenir du chorion sous-jacent dont l'examen histologique permet de déceler les débuts d'un processus invasif.

De plus, ces biopsies localisées ainsi pratiquées cicatrisent en quelques jours, ne nécessitant pas en général de tamponnement ni précautions spéciales.

Dans le service du Docteur COURTOIS à Saint-Germain-en-Laye, nous pratiquons couramment de telles

biopsies à l'aide de la pince de Douay, mais en particulier pour faire des prélèvements au niveau des quatre quadrants lors de la biopsie de confirmation ou de contrôle.

3°) La pince à biopsie de surface de Wallon :

- Description :

Cette pince conçue par M. Vallon est utilisée au centre anticancéreux de la Salpêtrière. Elle est formée de deux cuillères tranchantes de 10 mm. de diamètre et de 4 mm. environ de profondeur.

Les deux tranchants sont sur le même plan et peuvent ainsi biopsier une ulcération même non bourgeonnante. Le manche de la pince est désaxé pour laisser une bonne visibilité; une crémaillère retient les fragments.

- Valeur :

Les bords tranchants des cuillères restant au contact de la lésion, le prélèvement peut être fait même sur une lésion minime et plane.

Cette pince constitue donc un réel progrès sur la pince de J.L. Faure dont les deux anneaux se chevauchant dérapent sur une surface plane. M. Robert MONOD, pour éviter cet inconvénient, avait muni le rebord extérieur d'une pointe qui n'est pas sans danger et ne fait qu'éloigner davantage la partie tranchante de la lésion à biopsier.

Il est certain que l'instrument de M. Wallon devrait être beaucoup plus employé car il est d'un usage facile et permet des prélèvements à section nette.

4°) Pincettes emporte-pièce des auteurs américains ou "Biopsie punch Forceps"

Ces auteurs utilisent des pincettes qui représentent des variantes de celles que nous venons de décrire sans apporter de modification réelle.

a) Pincette emporte-pièce du type "Maryan"

- Description :

C'est une pincette volumineuse ressemblant à celle de J.L. Faure, mais dont les mâchoires allongées au lieu d'être en anneaux, sont en gueule de requin. Elles peuvent être introduites dans la cavité cervicale et permettent en une seule biopsie de prélever toute la portion endo et exo-cervicale d'une lèvre du col.

- Valeur :

Ce prélèvement, qui a 16 mm. de long sur 4 mm. de large et de haut, paraît beaucoup trop important pour ne pas être traumatisant.

b) Pince du type Thoms-Gaylor :

- Description :

Elle est constituée à son extrémité par deux cupules arrondies à bords tranchants qui s'emboîtent l'une dans l'autre. Le prélèvement se fait par un mouvement en ciseau, les tissus étant retenus dans les deux mâchoires creuses fermées l'une sur l'autre, sans être pressés ni dilacérés.

- Valeur :

Cet emboîtement éviterait le glissement de l'instrument sur les portions indurées du col.

c) Pince du type "Gelhorn" :

Elle est légèrement incurvée vers son extrémité afin de bien laisser voir le col.

Grâce à ses deux mâchoires ovales à bords coupants elle permet des prélèvements de même forme et de taille assez importante. Le couteau supérieur de la pince comporte une pointe pour maintenir le fragment prélevé, mais qui peut être parfois traumatisante.

d) Pince du type "Schubert" :

C'est une pince étroite identique à celle de Douay. La mâchoire inférieure est divisée en quatre cases retenant ainsi les fragments des tissus prélevés. Les pièces obtenues sont toujours bien orientées et contiennent un stroma sous-jacent assez important.

- Technique :

Ces deux derniers types de pinces sont le plus couramment employés en Amérique pour pratiquer les biopsies localisées à l'emporte-pièce ou "punch biopsy".

Non seulement elles sont employées pour prélever des lésions cervicales bien définies et suspectes, mais encore pour surveiller et contrôler les cols cliniquement sains et les lésions macroscopiquement bénignes.

De nombreux auteurs d'outre-Atlantique dont Lock et Caldwell, Young, Horig, Armstrong, Te Linde, Foot et Stewart préconisent en effet la biopsie de routine sur tout col présentant une légère anomalie telle qu'une cervicite bénigne, et même sur des cols cliniquement normaux, ou lors d'un curettage utérin quel que soit l'état du col, ceci dans un but de dépistage du cancer au stade strictement intra-épithélial.

D'une façon générale, ils réalisent ce dépistage par technique des biopsies localisées des "quatre quadrants" c'est-à-dire prélèvement de fragment de tissu à 3h, 6h, 9h, 12h. ou simplement à 6h. et 12h. au niveau de la surface externe du col. Te Linde au Johns Hopkins Hospital pratique ses "punch biopsies" avec coupes en série de chaque fragment.

Foot et Stewart également, auraient découvert ainsi la majorité des cancers intra-épithéliaux. Cependant dans 26% des cas environ, le diagnostic n'aurait pas été fait par cette méthode de biopsie de routine.

Aussi conseillent-ils actuellement dans les cas de biopsie localisée de la surface du col :

- de pratiquer une biopsie des quatre quadrants de façon systématique, lorsque n'existent pas de lésions évidentes.
- mais aussi d'appliquer le test de Schiller afin de biopsier et la lésion cervicale si elle existe, et la limite entre cette lésion et la zone iodo-négative.

Méthode de prélèvement qui rejoint celle de M. Palmer.

A part nous citerons deux techniques biopsiques différentes des précédentes :

5°) La biopsie localisée à l'anse diathermique :

Préconisée par Dicrch, qui a mis au point un "rabet diathermique", donne de bons fragments faciles à orienter. Cependant, afin de ne pas détruire le fragment en le grillant ce qui le rend ininterprétable par l'histologiste, il faut un appareil donnant un courant assez court (ondes rotatives), un réglage satisfaisant et surtout une certaine rapidité dans la manœuvre. Mais même ainsi, les biopsies sont suffisantes pour l'étude histologique classique, l'électricité provoque des distorsions cellulaires et nucléaires qui, d'après M. Moricard et M. Varenne rendent l'interprétation cytologique difficile.

6°) L'excision cunéiforme au bistouri ou aux ciseaux :

est une technique très utilisée en Angleterre et aux Etats-Unis.

La lésion ou la zone suspecte ayant été décelée au niveau du col, on prélève une zone localisée de tissu comprenant la frontière de la région suspecte avec l'épithélium exocervical normal de l'autre.

Cependant : c'est là une véritable petite intervention chirurgicale nécessitant une anesthésie et quelques points de suture.

D'autre part il faut une grande délicatesse pour ne pas abîmer l'épithélium de surface.

b) Biopsies par grattage

Bien que rentrant dans le cadre des biopsies localisées superficielles, nous avons volontairement classé à part la description de cette technique car : d'une part elle utilise des instruments différents, d'autre part elle s'adresse en général à des lésions ni ulcérées ni bourgeonnantes de la surface du col.

C'est un grattage localisé et superficiel de la muqueuse du museau de tanche pratiqué à l'aide de couteaux ou de curettes tranchantes spéciales et non plus un prélèvement tissulaire bien défini à l'aide de pinces appropriées.

Ce type de prélèvement par grattage se fait sur des zones iode-négatives au test de Schiller ou encore sur des lésions superficielles et invisibles à l'œil nu, décelées au colposcope.

Les protagonistes de cette méthode furent Babes et Schiller qui, en 1927 et 1928, eurent l'idée, indépendamment l'un de l'autre, de remplacer l'étude des cellules exfoliées et altérées dans le tissu vaginal par des cellules plus fraîches et surtout encore en état de connexion tissulaire.

Ainsi est né le grattage superficiel du col.

1°) Grattage à la curette tranchante de Schiller :

Cette méthode est employée par la plupart des auteurs allemands et suisses, Wespi en particulier en fait un large usage à la clinique de Zurich.

M. Palmer l'employait couramment à l'Hôpital Broca avant d'employer la pince emporte-pièce de Douay.

- Siège :

Le raclage se fait au niveau des lésions ou des zones cervicales suspectes :

- Parties altérées et mal définissables du col,
- Plaques rougeâtres d'aspect incertain ou suspect,
- Zones iode-négatives.

- Avantages :

Ce prélèvement peut être fait sans anesthésie ni suture. Il peut être répété en cas de besoin et ne nécessite pas d'hospitalisation. Si la technique est bonne, la cuillère ramène d'importants fragments et l'on sait que l'épithélium atypique et dense se laisse facilement cliver.

C'est donc une méthode de réalisation facile et indolore.

- Conduite à tenir :

- Si l'épithélium examiné est bénin de façon évidente, on en reste là et l'on se bornera à des contrôles périodiques;
- Si au contraire il révèle une "atypie épithéliale aggravée" on devra toujours rechercher une prolifération invasive sous-jacente possible, et une biopsie large de la région suspecte devient nécessaire.

2°) Grattage superficiel à la double cuillère tranchante de Nova

- Description :

Très récemment, Novak imagina en 1949 un instrument à long manche et à double cuillères; celles-ci ont des bords tranchants et l'extrémité pointue et sont de taille différente pouvant ainsi s'adapter aux cols et orifices cervicaux de forme variable.

- Technique. Siège :

Ce grattage porte d'une part :

- sur tout le pourtour de l'orifice externe du col
- d'autre part : au niveau de la jonction cylindro-pavimenteuse et, lorsque cela est possible
- au niveau de l'endocol proprement dit, juste au dessus de l'orifice cervical.

Les différents fragments sont fixés dans le Formol ou le mélange alcool-éther, puis centrifugés, colorés

et inclus dans la paraffine selon les méthodes classiques.

- Valeur :

De longs fragments sont obtenus et souvent ils sont assez complets pour laisser voir un épithélium presque intact et très peu dilacéré.

Il est certain que lorsque cette technique est correcte elle réalise une véritable biopsie circulaire de l'orifice cervical, permettant l'examen histologique de la zone capitale pour poser un diagnostic précoce de cancer intra-épithélial du col : la jonction de l'épithélium pavimenteux et de l'épithélium cylindrique.

L'auteur insiste sur l'intérêt de cette technique dans le dépistage du cancer du col et cite deux cas évocateurs où les biopsies localisées, à la pince ou au bistouri, de lésions suspectes (petite zone granuleuse saignant au contact) ou d'érosion cervicale, se révélèrent négatives alors que la biopsie de surface par grattage cervical montrait déjà des images de cancer précocement invasif.

Novak préconise donc ce grattage superficiel dans tous les cas :

- soit seul, lorsque le col est apparemment normal,
- soit associé à une biopsie localisée, lorsqu'existe une lésion cervicale évidente.

Cette méthode de prélèvement exige tout de même une certaine dextérité manuelle pour obtenir de bons fragments et l'on a le droit de penser que lorsque cette condition n'est pas remplie, une dilacération inévitable de l'épithélium doit se produire, rendant délicat tout examen histologique.

3°) Grattage superficiel à la spatule de Ayre :

- Description :

En 1950, Ayre voulut améliorer la méthode des frottis vaginaux et par là même les résultats obtenus, en "recueillant des cellules plus près de leur source" par l'aspiration puis par le grattage superficiel de l'orifice cervical.

Il conçut ainsi une spatule en bois d'une forme spéciale. Longue de 17,5 cm., elle présente à ses deux extrémités une partie renflée en spatule de largeur différente. L'une a 1,5 cm., l'autre 2 cm. de large; cette dernière a une forme adéquate en pointe arrondie, pouvant s'adapter exactement au col.

- Technique. Siège :

On introduit dans le col l'extrémité adéquate de la spatule et on lui fait subir une rotation de 360 ° afin de raclez très légèrement toute la surface de la zone de jonction cylindro-pavimenteuse.

On pratique habituellement 2 grattages successifs :

- le premier grattage recueille sur une lame surtout le mucus et les cellules superficielles,
- le second par un grattage un peu plus appuyé, ramène les cellules sous-jacentes au niveau d'exfoliation, par conséquent non altérées et encore vivantes au moment de la fixation.
- = Les lames sont colorées par la méthode classique de Papanicolaou.
- = Par ailleurs, le raclage peut être centrifugé et le sédiment monté à la paraffine. Les coupes sont ensuite colorées à l'hématoxiline et éosine.

- Valeur :

Cette méthode de grattage sélectif ou "biopsie de surface" plus simple et moins traumatisante que les multiples "punch biopsies" est considérée par Ayre comme la méthode la plus sûre et la plus sensible dans le dépistage du cancer au début, celle-ci étant cependant toujours suivie d'une large biopsie en "bague" de tout le col lorsque des cellules cancéreuses sont décelées dans ces frottis cervicaux.

L'auteur pense que cette technique représente surtout un progrès sur les seuls frottis vaginaux dans le dépistage du cancer; d'ailleurs les statistiques de l'auteur le prouvent puisque sur 106 cas de cancers précliniques : un tiers de frottis vaginaux furent négatifs ou non concluants, alors que les grattages cervicaux pratiqués simultanément se révélèrent positifs en montrant des cellules cancéreuses.

L'intérêt et la supériorité que pourrait avoir cette méthode sur les frottis réside dans le fait qu'elle recueille les cellules sous-jacentes au niveau d'exfoliation et cela au point de genèse de l'épithélioma du col.

Les partisans du grattage cervical considèrent donc comme beaucoup plus sûrs les résultats donnés par cette méthode que ceux donnés par les frottis vaginaux sans pour cela entreprendre une thérapeutique radicale en dehors d'une confirmation histologique qui doit être exigée dans tous les cas.

4°) Grattage à la curette de Bourg (BRUXELLES)

- Description :

Cet instrument a été conçu par l'auteur en 1951 dans le même but que celui poursuivi par ses prédécesseurs. C'est une petite curette métallique, chromée, large de 3 à 4 mm., à cupule peu profonde et qui se continue par une petite table permettant de recueillir les lambeaux prélevés et surtout d'en faciliter l'étalement.

- Valeur :

La longueur et la maniabilité de cet instrument ont été conçues pour l'exo et l'endocol et permettent d'étendre à des zones beaucoup plus étendues du col l'étude de l'épithélium.

5°) Biopsie par dispositif à lame de rasoir :

Imaginée et réalisée par M. F. Chatillon de Genève, ce dispositif représente, malgré sa simplicité, un indiscutable progrès par rapport aux différentes techniques de prélèvement par grattage qui viennent d'être décrites.

- Description :

L'instrument est constitué par un manche portant à son extrémité une pièce de forme carrée, composée de deux pièces en forme de plaques entre lesquelles on peut fixer un fragment de lame de rasoir, fragment qui peut être fixé sur trois des pans du carré, le quatrième étant soudé à une tige.

Celle-ci porte une tête à rotule que l'on peut, par une fixation à bague, orienter dans tous les sens possibles, de telle sorte que l'orientation adéquate de la lame tranchante pourra être donnée suivant la place dont on dispose.

- Technique :

Cet instrument permet de prélever exactement à l'endroit désiré (zones suspectes au test de Schiller ou à la colposcopie) un copeau de la surface cervicale en procédant à un mouvement de scie dès que la lame a tranché dans l'épaisseur du tissu. Le saignement est toujours minime.

- Valeur :

- Les biopsies ainsi pratiquées sont très localisées et surtout
- possèdent du chorion, ce qui est capital pour apprécier

cier un certain degré d'envahissement.

- le copeau est intact, et peut lors des coupes, être orienté à son tour facilement et sectionné perpendiculairement à sa surface, ce qui permet d'avoir une meilleure image de toute l'épaisseur de la muqueuse.

Le seul inconvénient de cette technique est de ne pouvoir atteindre l'endocol.

Ceci mis à part, elle réalise incontestablement le meilleur mode de prélèvement de surface du col en vue d'un dépistage précoce, chaque copeau prélevé représentant une véritable biopsie localisée de la zone suspecte à examiner.

6°) A part signalons : la Biopsie éponge de Gladstone :

Une petite éponge de gélatine, de forme carrée est placée dans le col pendant 30 secondes puis frottée vigoureusement sur toute la surface. Elle est ensuite placée dans une solution de formol à 10 % puis découpée au microtome après coloration.

On peut ainsi déceler des cellules cancéreuses superficielles.

Discussion :

Ces techniques de biopsies par grattage ou prélèvement superficiel du col présentent certes, certains avantages :

- les instruments employés sont simples.
 - la réalisation en est généralement facile, indolore, et non traumatisante.
 - le siège est presque toujours superficiel, le grattage portant surtout sur les zones suspectes au test de Schiller ou à la colposcopie.
- au niveau de la jonction pavimento-glandulaire,
- ou encore sur les cols normaux, en vue d'un dépistage systématique.
- les résultats sont en principe supérieurs à ceux donnés par les frottis vaginaux car les prélèvements sont faits au niveau de la jonction et certains tendent à mordre sur le chorion sous-jacent.

Cependant, cette méthode "intermédiaire" entre les frottis et la biopsie, risque d'être rejetée d'une part par les cytologistes, car ces grattages peuvent montrer différents

éléments cellulaires mélangés parmi lesquels la cellule perd son individualité et sa clarté histologique; d'autre part par les anatomo-pathologistes, car les fragments peuvent être soit trop petits et dilacérés, soit enrobés avec une orientation incorrecte et donner lieu à des coupes tangentielles rendant le diagnostic incertain. De plus, le chorion ne peut pas toujours être prélevé de façon appréciable.

Enfin, M. Moricard, précisait dernièrement, à propos de des frottis endocervicaux de Ayre, qu'on trouve fréquemment des "cellules fibres" interprétées pour beaucoup comme cancéreuses, alors que ce ne sont fréquemment que des cellules épithéliales cylindriques un peu étirées mais nullement cancéreuses d'où "faux diagnostic positif".

En résumé, cette méthode de grattages cervicaux n'est pas capable de donner un diagnostic de certitude, mais permet un dépistage ou plutôt un premier triage fort appréciable des femmes apparemment saines chez lesquelles les biopsies exo et endo-cervicales devront être pratiquées ultérieurement si des cellules suspectes sont décelées.

) Biopsies-exérèses :

Lorsque la biopsie localisée a été pratiquée, la conduite à tenir est variable selon les résultats obtenus.

Il s'agit :

- Soit d'une "atypie simple" ou d'une "dystrophie sûrement bénigne" et l'expectative est permise quitte à refaire ultérieurement une nouvelle biopsie si la lésion s'étend ou se modifie dans son aspect.
- Soit au contraire d'une "dystrophie suspecte" ou d'une "dystrophie à surveiller" ou encore d'une lésion évoquant un "épithélioma in situ", il faudra alors pratiquer une biopsie-exérèse de toute la zone suspecte en vue de faire un diagnostic certain et de déceler un micro-carcinome invasif toujours possible en certains points de la zone pathologique.

Cette biopsie-exérèse pourra être réalisée de plusieurs manières.

1) L'amputation intra-vaginale du col:

par le procédé de Donney ou de Sturmdorff représentait pour Hinselman le procédé type de biopsie élargie, permettant seul une étude complète en coupes sérieées de tout le col, pour le diagnostic ferme d'invasivité ou de non invasivité, notion essentielle pour le pronostic et

le traitement.

pour l'École française, ce procédé représente une "solution satisfaisante", quand le degré d'atypie n'est pas tel, sur la biopsie localisée, qu'on puisse d'emblée poser le diagnostic de cancer, mais suffisant pour en faire craindre l'existence latente ou l'apparition ultérieure".

Par ailleurs, un autre problème se pose dans le cas où l'épithélioma intra-épithélial existe : comment apprécier la durée de latence de cette lésion ? Au bout de combien de temps la basale sera-t-elle rompue pour transformer ce cancer in situ en un cancer invasif ?

Autant de questions qui restent sans réponses.

M. Moricard nous montre un cas de cancer intra-épithélial qu'il observe depuis trois ans. Jones a observé pendant 17 ans une lésion qui finit par envahir le tissu conjonctif.

On conçoit aisément que dans ces cas l'expectative puisse être dangereuse et que l'amputation du col soit permise. Elle réaliserait ainsi à la fois une biopsie de confirmation du diagnostic, et un traitement ultra-conservateur dans le cas où l'étude de coupes sériées de tout le col aurait infirmé de façon absolue tout processus invasif.

pour le Professeur Goulard de Andrade cette amputation du col est souvent la seule méthode qui puisse apporter un diagnostic certain et il la préconise largement surtout dans le cas de métaplasie ou d'épidermisation simulant des lésions malignes.

- Technique :

Sans être une opération grave, elle nécessite cependant plusieurs jours d'hospitalisation et peut donner lieu à quelques incidents hémorragiques.

Aussi semble-t-il sage, comme le préconise M. Palmer d'utiliser ce procédé de biopsie-exérèse que dans les lésions très étendues à la surface du col où la biopsie exérèse à l'anse diathermique serait irréalisable, ou encore si la lésion suspecte se prolonge indiscutablement dans la cavité cervicale.

2) La biopsie-exérèse à l'anse diathermique :

- Siège. Technique :

C'est pour M. Palmer le procédé de choix dans les "dysplasies suspectes" ou les "dystrophies à surveiller".

paraissant localisées à la surface externe du col et pas trop étendues.

Cet auteur utilise la petite anse de Boulitte de 7 mm. de large, et pratique l'exérèse large de toute la zone suspecte en un ou plusieurs copeaux aboutissant dans la cavité cervicale, passant à 3 mm. au moins au delà de la limite apparente des lésions, en largeur et en profondeur.

Dans certains cas, l'exérèse réalise un véritable évidement conoïde d'une lèvre ou d'une commissure du col; dans d'autre cas, les deux moitiés du col sont successivement évidées à quelques semaines de distance.

Les copeaux sont confiés à l'histologiste, qui pourra faire une étude réelle de l'extension en profondeur des lésions suspectes.

- Valeur :

L'intérêt essentiel de cette technique est d'être faite de façon strictement ambulatoire.

- Elle est peu douloureuse et si la tranche de section saigne en quelque point, quelques touches de coagulation jugulent aisément ce saignement.
- La plaie de biopsie-exérèse cicatrise habituellement sans incident en 3 à 6 semaines par un épithélium malpighien prenant normalement le Lugol et à peine déprimé par rapport aux zones voisines.
- Ce fait facilite grandement le contrôle clinique ultérieur par l'application du test de Schiller.

En résumé, cette technique permet d'éviter les inconvénients majeurs de l'amputation du col, soulignée récemment par M. Douay lors d'une discussion à la Sté de Gynécologie Obstétrique de Décembre 1952, à savoir :

- Les hémorragies souvent abondantes, les difficultés d'hémostase.
- La mobilisation de lambeaux pour recouvrir de muqueuse la partie évidée.
- La suture difficilement réalisable.

Par contre, cette technique de biopsie-exérèse par l'anse diathermique présente un inconvénient indiscutable, c'est d'entraîner des artéfacts histologiques qui abiment les fragments et peuvent soulever des difficultés diagnostiques certaines.

3°) La conisation électrique :

Elle représente une modalité de biopsie-exérèse diathermique. Pratiquée à l'aide des électrodes triangulaires de Hyams elle nécessite l'acquisition d'un tour de main assez précis pour ne pas griller le cône enlevé.

À l'Hôpital Broca, on la pratique en deux temps. On enlève successivement deux demi-cônes à un ou deux mois de distance, pour éviter les sténoses.

4°) Conisation ou Biopsie-exérèse en bague de l'orifice cervical de Ayre :

Devant des frottis cervicaux que cet auteur pratique dans un but de dépistage systématique du cancer in situ tant chez des femmes suspectes, qu'en apparence saines, Ayre essaya de résoudre le problème de la conduite à tenir, c'est-à-dire de savoir où pratiquer la biopsie ?

La seule conduite logique était, selon lui, la biopsie-exérèse de toute la circonférence cylindropavimenteuse, l'anneau du col étant ensuite soumis à des coupes en série.

Depuis, cette méthode est devenue classique pour de nombreux auteurs qui la pratiquent de façon systématique même en dehors de tout signe clinique suspect, mais devant des frottis positifs.

- Technique :

Cette biopsie circulaire en bague se pratique à l'aide d'un couteau très effilé, à lame étroite et à bords tranchants des deux côtés, qui rend très aisée l'excision du col.

Cette lame fait avec le manche un angle de 45 ° et pénètre dans le col à environ 1/2 à 1 cm. en dehors de la limite entre l'épithélium pavimenteux de l'exocol et l'épithélium cylindrique de l'endocol, et à 1 cm. en profondeur dans l'endocol. Après un mouvement circulaire à égale distance de la jonction, on obtient une collerette de tissu intact, qui une fois placé dans la paraffine pourra être sectionné suivant de multiples incidences. Parfois un petit saignement minime peut avoir lieu, une simple électrocoagulation en viendra à bout rapidement.

J.P. Latour de Montréal, conseille dans les cas suspects d'associer à cette conisation le curettage du canal cervical avec une curette fine ainsi que le curettage de tout l'endomètre.

C'est là une mesure qui ne peut être en aucun cas inutile.

- Valeur :

Cette méthode d'amputation conoïde du col, bien que critiquée par certains, comme pouvant entraîner des accidents hémorragiques, infectieux et même parfois des avortements lors de grossesses ultérieures, présente d'incontestables avantages.

Elle permet en effet :

- d'étudier une zone capitale pour la détection précoce des cancers de l'exo et de l'endocol : la zone de jonction pavimento-cylindrique.
- d'avoir un spécimen de tissu complet où les rapports des différentes assises cellulaires sont respectés
- de déceler un processus précocement invasif par la technique des coupes radiaires en série de l'anneau tissulaire obtenu. Notons, à ce propos, que M. Moricard préconise plutôt des coupes antéro-postérieures afin d'étudier avec plus de précision la totalité de l'endocol, car, précise-t-il, l'épithélioma est souvent une lésion à topographie annulaire.
- Cette conisation constitue enfin dans les cas de cancers histologiquement non envahissants, non seulement la biopsie de confirmation du diagnostic, mais encore le seul traitement ultra-conservateur. Il va sans dire que si les grattages cervicaux révèlent la persistance de cellules cancéreuses un traitement radical (hystérectomie, radiations) sera institué.

Bien que ne connaissant pas les résultats très éloignés de la "conisation", il est certain qu'elle présente un moyen de diagnostic de grande valeur.

On connaît en effet les difficultés que présente une biopsie localisée pour établir un diagnostic sûr au niveau d'un col en apparence normal, même lorsque cette biopsie est guidée par le test de Schiller et la colposcopie.

- Parfois la lésion néoplasique siège à côté du point suspect sur lequel porte la biopsie, d'où diagnostic "faussement négatif".
- Ailleurs, cette biopsie établira un diagnostic d'épithélioma in situ, mais ignorera le micro-carcinome précocement invasif, siégeant en un autre point du col.

On conçoit le danger pronostic de telles erreurs.

Aussi Novak et Galvin insistent-ils sur la nécessité de faire toujours une "conisation poussée du col" comme biopsie de confirmation dans le cas où de nombreuses biopsies pratiquées se sont révélées douteuses.

En conclusion, quelques soient les critiques que l'on puisse faire à cette méthode, les avantages que l'on en retire sont trop considérables pour y renoncer, comme mode d'exploration et de diagnostic.

- B

BIOPSIES DE L'ENDOCOL

La fréquence du cancer à point de départ endocervical est actuellement reconnue par tous.

En 1944, M. le Professeur Mocquot dans une série de cas personnels en trouve 29 , à localisation endocervicale. La même année les statistiques de M. Douay en révèlent 33 . Les statistiques de M. Déclère en France, de M. Ayre à Montréal oscillent entre 28 et 30 . On est en droit d'estimer statistiquement la fréquence des cancers endocervicaux aux environs de 30 .

On conçoit donc la nécessité impérieuse de les rechercher de façon systématique soit par curettage de la cavité cervicale soit par une technique biopsique spéciale tendant à prélever simultanément la zone de transition entre l'endocol et l'exocol.

Ces méthodes de prélèvement associées aux biopsies localisées de l'exocol seront appliquées essentiellement dans les cas suivants :

- a) quand "l'atypie épithéliale aggravée" siège au pourtour de l'orifice cervical externe.
- b) quand il y a eu la moindre perte de sang atypique soit spontanément soit lors de l'expression du col avec les valves du spéculum.
- c) quand les frottis restent ou redeviennent suspects ou positifs pour cancer après suppression de la lésion exocervicale.

Si par contre toutes les méthodes de dépistage révèlent un exocol sain et que de petites hémorragies font suspecter la possibilité d'un cancer intra-utérin, on peut :

- soit commencer par : pratiquer des frottis vaginaux et cervicaux parallèlement à une hystérogaphie.

Dans les rares cas où une image suspecte intra-cervicale serait décelée, M. Palmer recommande le prélèvement biopsique à l'aide de la "pince pour polypes cervicaux".
(Collin)

En fait, ces cas correspondent à des lésions déjà réellement évoluées (Stade I)

- Soit faire d'emblée : une biopsie cônica de l'endocol associée au curettage minutieux de la cavité cervicale et après dilatation de l'isthme, au curettage de la cavité corporeale, ceci bien entendu sous anesthésie générale et en milieu hospitalier.

Cette ligne de conduite est suivie de façon systématique dans le service du Docteur COURTOIS à Saint-Germain-en-Laye et représente la façon la plus rapide et la plus sûre d'établir un diagnostic devant une métrorragie qui n'a pas fait sa preuve.

- INSTRUMENTATION -

1°) Biopsies par curettage endocervical :

Plusieurs types de curettes peuvent être utilisés avec ou sans dilatation du col selon les cas, et employés aussi bien pour le curettage endocervical que pour celui de la cavité corporeale.

a) La curette de Doléris :

est souvent employée. C'est une curette à bords parallèles en gouttière, longue et étroite dont les bords se rejoignent en une extrémité arrondie et tranchante de 4 à 6 mm. de section. Son introduction se fait habituellement sans dilatation.

Le curettage de l'endocol se fait par voie rétrograde.

b) La curette fenêtrée de Sims

est une curette très fine dont l'extrémité légèrement concave en haut, s'évase en une sorte de triangle ouvert à bords tranchants et à base convexe en avant. Les bords sont très minces, hauts de 4 mm. environ et réalisent toujours un curettage assez abrasif.

M. PHILIPPE a amélioré cette curette en fermant un côté et en donnant ainsi un fond à cet instrument dans lequel les fragments sont recueillis.

c) La curette de Simon :

est beaucoup plus large. Son extrémité est arrondie en une cupule assez profonde et à bords tranchants. Elle réalise surtout une curette mousse, peu traumatisante utilisée habituellement dans les curettages évacuateurs. Elle est assez grosse et nécessite presque toujours une dilatation préalable du col.

De nombreuses autres curettes sont employées, mais aucune ne présente d'intérêt particulier si ce n'est :

d) La curette endocervicale de M. Déclère :

Réalisée et utilisée par cet auteur depuis 1938, elle se présente comme une curette fine et étroite de diamètre à peine inférieur à celui d'un hystéromètre de telle sorte qu'elle peut être employée immédiatement sans dilatation du col, même chez une nullipare.

M. Déclère l'utilise de façon systématique en association à la biopsie de surface de l'exocol et aux frottis intra-cervicaux.

Cette double "biopsie systématique" est appliquée par cet auteur, d'une part chez :

- les femmes qui ont perdu un peu de sang entre les règles ou après les rapports.
- les femmes dont le col est anormal ou saigne au cours de l'examen.
- d'autre part chez les malades cliniquement suspectes de cancer du col.
- chez des malades en apparence saines mais chez lesquelles les frottis intercervicaux se sont révélés positifs ou suspects, lors d'un dépistage systématique.

Cette méthode a permis à l'auteur de dépister immédiatement 28 / de cancers du col à point de départ endocervical.

- Valeur des biopsies par curettage endocervical :

L'exploration de l'endocol doit être un geste méthodique et de routine lors :

- de tout dépistage ou diagnostic précoce de cancer du col,
- lors de tout contrôle d'un col ayant subi précédemment une biopsie exérèse ou une biopsie localisée.

C'est en effet le moyen le plus sûr d'apprécier :

- l'existence d'un processus intracervical isolé ou associé à une lésion superficielle,
- de juger si les lésions décelées peuvent être classées dans le cadre du stade "0", c'est-à-dire localisées à l'épithélium sans rupture de la basale ou si
- elles sont déjà précocement invasives.

Ce sont là des données ayant une valeur pronostique et thérapeutique capitales.

Cependant, une objection importante peut être faite à la technique elle-même du curettage de la cavité cervicale : c'est la difficulté réelle d'interprétation des débris, généralement petits et irréguliers ainsi ramenés.

Tous les anatomo-pathologistes, et en particulier M. Isidor sont d'accord, en effet, pour affirmer la difficulté extrême de diagnostic lorsque l'examen porte sur des fragments petits, plus ou moins dilacérés et arrachés, sans orientation ni connexion tissulaire, ce qui est le cas pour les fragments prélevés par râclage endocervical.

Qu'il nous soit permis à ce propos de rappeler brièvement une observation présentée par M. J.D. Marcel à la Société française de Gynécologie en Mai 1952, qui illustre parfaitement les difficultés que rencontrent les anatomo-pathologistes devant des éléments tissulaires minimes qu'on leur apporte, et les conséquences thérapeutiques souvent regrettables qui peuvent avoir lieu lorsque le diagnostic n'est porté que d'une façon incertaine.

"... Il s'agit d'une femme ménopausée, qui avait subi 15 ans auparavant une coagulation pour une importante exo et endo cervicite et qui était venue consulter pour métrorragies très abondantes que rien n'arrêtait :

- Le col et l'isthme était apparemment normaux à l'hystérogaphie, pratiquée après de petites transfusions faites pour arrêter l'hémorragie.
- Par ailleurs, M. Dessimenski avait répondu : "Frattis suspects, pas de critères définitifs. biopsie incisée".
- Une biopsie du col et un curettage endocervical furent pratiqués, dont voici le protocole rédigé par M. le Professeur DELARUE :

"... Quelques débris d'endomètre à peu près normal et surtout quelques cordons cellulaires à forme d'éléments polyédriques très basophiles, manifestement anormaux avec un aspect de type malpighien indifférencié. Rien que ces constatations portent sur des éléments très réduits, les éléments cellulaires observés, s'ils ne peuvent apporter de certitude flagrante d'une tumeur maligne, présentent un aspect qui plaide en faveur d'un épithélioma endocervical".

A la suite de quoi, la malade, dont les métrorragies après une courte pause avaient repris, subit une hystérectomie totale.

Et voici l'examen de la pièce (M. le Prof. DELARUE)

"Exocol normal.

Endocol : la muqueuse canalaire est le siège d'une hyperplasie polyadénomateuse de type kystique. Dans cette région moyenne du canal cervical, on peut voir quelques îlots de métaplasie malpighienne intéressant les glandes canalaire...
On ne constate pas d'épithélioma du col ni exo ni endocervical. C'est seulement une métaplasie malpighienne d'une muqueuse canalaire métaplasique".

M. ISIDOR commente cette observation et rappelle qu'aussi bien les frottis que les produits de curettage endocervical avaient montré des groupes "cellulaires de structure suspecte et anormale", alors que l'examen histologique de la pièce opératoire n'a révélé au niveau de l'endocol qu'un processus de métaplasie para-malpighienne, considérée comme une lésion bénigne.

Il en tire les conclusions suivantes :

".... tant que l'on considérera l'examen des frottis sans ou avec curettage utérin effectué selon le mode classique, curettage examiné histologiquement, on aboutira fatalement à de semblables résultats.

Par contre, si dans les cas où l'on aura pu éliminer une lésion exocervicale ou endométriale, on acceptera le principe de pratiquer une véritable biopsie du canal endocervical, c'est-à-dire une biopsie circulaire intéressant la muqueuse de ce segment utérin, rendue aisée par l'emploi d'instruments tels que celui de Gusberg ou celui de M. Wallon, on permettra à l'anatomo-pathologiste de reconnaître sans hésitation possible, une métaplasie para-malpighienne, de porter un diagnostic formel et ainsi de modifier profondément la thérapeutique et de rassurer la malade".

Cette assertion a indiscutablement une grande portée pratique en vue de l'établissement d'un diagnostic précoce et certain et nous verrons combien les résultats obtenus par la technique recommandée, sont supérieurs à ceux obtenus par les méthodes précédemment décrites.

Nous essaierons à présent de faire une description de ces techniques "nouvelles" et de montrer l'intérêt que présente chacune d'elle.

2) Biopsies circulaires endocervicales

Nous avons déjà vu dans un chapitre précédent, que c'est

au niveau de la jonction cylindro-pavimenteuse, à la limite de l'exocol et de l'endocol utérin, que statistiquement débute le plus souvent les épithéliomas du col.

Les travaux de Ayre et de Novak tendent en effet à explorer cette zone capitale en vue du diagnostic précoce; l'un pratique la conisation du col; l'autre l'excision au bistouri d'une rondelle circulaire du tissu bordant l'orifice cervical.

Bien que réalisant un prélèvement très complet, ces techniques sont incontestablement quelque peu mutilantes et demandent surtout une certaine dextérité chirurgicale.

Bien avant eux, M. Douay avait imaginé, il y a quelques 20 ans, une curette encore fort utilisée de nos jours.

a) Curette fenêtrée de Douay :

Elle présente deux fenêtres latérales et une extrémité en "obus" permettant l'introduction de l'instrument dans la cavité cervicale, après dilatation, lorsque l'orifice est étroit.

Les bords des deux fenêtres latérales sont tranchants et lorsque l'instrument est retiré de l'endocol vers l'orifice externe, des fragments tissulaires sont aisément raménés et recueillis à l'intérieur de la curette.

Ils comprennent toujours des zones de muqueuse glandulaire très importantes et souvent la transition avec l'épithélium exocervical est retrouvée.

Les fragments sont toujours bien orientés et non dilacérés. Cette curette fenêtrée de Douay réalise déjà une véritable biopsie circulaire, non traumatisante, d'un usage facile, donnant de bons fragments, elle est encore employée par beaucoup de gynécologues non familiarisés avec les techniques de prélèvement plus récentes.

b) Pince à biopsie intra-cavitaire de M. Wallon :

Elle fut conçue et réalisée au Centre anticancéreux de la Salpêtrière et utilisée de façon systématique aussi bien dans cet hôpital qu'au centre de Gynécologie de Saint-Germain-en-Laye où nous pûmes l'expérimenter.

Description :

Cette pince est constituée par deux segments de cylindres tranchants qui s'emboîtent étroitement l'un dans l'autre.

L'extrémité est arrondie en avant comme une bougie utérine de 8 mm. de diamètre. Elle forme une pièce de 10 mm.

de long creusée en arrière d'une cupule à bord tranchant; cette pièce est animée d'un double mouvement de translation et de rotation de façon à faire une section aussi franche que le ferait une paire de ciseaux. Au fond de cette cupule est fixée la tige qui lui transmet le mouvement du manche. Le corps de l'instrument également cylindrique (d'un diamètre à peine supérieur) se termine aussi par un bord tranchant.

Les deux pièces se recouvrent étroitement quand l'opération est terminée, contenant le fragment dans leur cavité. La pince est retirée sans effort, sans arracher les tissus.

- Valeur :

Le maniement de cette pince est simple. Il est moins dangereux que celui d'une curette qui travaille perpendiculairement aux parois latérales du canal cervical : en effet, en cas d'infiltration néoplasique, la friabilité des tissus expose à des fausses routes, surtout au voisinage de l'isthme. Cette pince à bout arrondi est essentiellement peu traumatisante et donne toute sécurité. De plus, les fragments à section nette, faciles à orienter donnent toutes satisfactions à l'histologiste. La zone "circulaire" de toute la jonction est ainsi prélevée et cela sans hémorragie ni anesthésie de la femme.

L'inconvénient de cette pince est de ne pouvoir être introduite dans les cols un peu étroits de nullipare; aussi faut-il, dans ces cas, faire une dilatation préalable qui n'a pas à dépasser la bougie n° 8.

- c) En Amérique : les techniques mises en oeuvre en vue d'examiner la zone de la jonction se sont également multipliées surtout depuis quelques années. Le but est toujours le même : dépister précocement le cancer du col in situ. Parmi ces techniques on peut citer en particulier :

1) La pince pour biopsie endocervicale de Kraushaar :

(State University of Iowa)

- Description :

Elle est constituée par un long tube creux à l'extrémité duquel est rapportée la partie coupante de l'instrument. Celle-ci comporte une portion de tube taillée en avant en un biseau coupant et s'adaptant en arrière au tube principal sur lequel il se fixe.

Un axe cylindrique s'ajuste exactement à l'intérieur du tube. L'extrémité de cet axe est également taillée en biseau de façon à être facilement introduite dans l'endocol et à guider le couteau mobile.

En arrière se trouve une dépression où une lèvre du col viendra se loger et où sera recueilli le fragment prélevé.

Le premier tube creux coulissera sur cet axe et l'extrémité coupante prélèvera ainsi une zone cervicale empiétant sur l'endocol et l'exocol. Le mouvement de coulisement en profondeur sera limité en arrière par une butée.

- Valeur :

La technique est simple. Le saignement minime, les fragments très importants et nettement coupés.

Cependant le prélèvement à l'aide de cette pince ne porte que sur un seul quadrant et sera surtout utile pour prélever une zone suspecte. Dans le cas contraire, il faudra répéter la biopsie au niveau des quatre quadrants, ce qui est moins pratique et plus long qu'une biopsie unique de tout l'orifice endocervical.

2) La curette en spirale pour biopsie endocervicale de Schwartz (Lynbrook)

C'est une curette munie d'un long manche dont l'extrémité comporte plusieurs tours de spire à bord tranchant.

L'instrument agit localement comme une curette à lames multiples, excisant toute la circonférence du canal endocervical.

Cette curette, comportant 3 dimensions peut être ainsi introduite dans des cavités cervicales petites, moyennes ou grandes selon les cas. Elle est tournée dans la lumière du canal cervical dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à la garde qui limite l'enfoncement de l'instrument dans la cavité utérine.

La curette est ensuite retirée après avoir découpé l'épithélium à examiner.

Cette technique présente surtout un avantage sur les biopsies de l'endocol par "grattage" mais ne doit pas toujours contenir la "jonction" lorsque l'épithélium pavimenteux exocervical n'empiète pas suffisamment dans la lumière de l'endocol.

3°) Biopsie "conique" de Gusberg :

Elle représente actuellement une des meilleures techniques de prélèvement biopsique de l'endocol.

Sur les conseils de M. Isidor, qui en préconisait l'emploi depuis longtemps, afin d'obtenir des fragments entiers et complets. M. Philippe réalise à Saint-Germain-en-Laye une curette ou plutôt une pince pour "biopsie cônica", identique à celle de Gusberg, que nous pûmes expérimenter un certain temps après celle de M. Wallon.

En France, MM. Moricard et Isidor ont insisté sur l'intérêt que présentait cette technique, à l'étranger M. le Professeur Goulard de Andrade en a montré tous les avantages.

Aussi, qu'il nous soit permis d'insister un peu :

- la description et le mode d'utilisation de l'instrument,
- ses indications,
- sa valeur par rapport aux autres techniques dans le dépistage précoce du cancer du col.

- Description :

S.D. Gusberg de New-York conçut et réalisa en 1949 une curette un peu spéciale destinée à prélever en une seule fois un cône de muqueuse endocervicale à la limite de la muqueuse du museau de tanche, la transition entre les deux étant contenue dans le prélèvement.

Cette curette comporte :

- un axe principal muni d'un cône métallique fixé à son extrémité, dont la base tranchante regarde en arrière. C'est le sommet du cône qui pénètre le premier dans la cavité cervicale.
- à l'autre extrémité se trouve un manche qui permet de tenir l'instrument.
- un second axe, coulissant sur le précédent, comporte également un cône dont la base à bord tranchant regarde cette fois en avant et vient s'appliquer sur le premier cône, lorsque la curette est fermée. Ce mouvement est conduit grâce à un manche plus petit qui permet de pousser cet axe mobile à l'aide de l'autre main de l'opérateur.

- Mode d'utilisation :

La curette est introduite ouverte à environ 1 cm. à l'intérieur du canal cervical, le col étant maintenu par

une pince à griffes au niveau de la lèvre supérieure.

Le premier cône est introduit lentement, par un léger mouvement de rotation, dans l'endocol. Le tranchant du second cône est poussé ensuite en avant pour être mis en contact avec le premier par un mouvement de rotation assez rapide et prélève ainsi un cône superficiel de tissu au niveau de la jonction des épithéliums pavimenteux et cylindrique, mais suffisamment profond pour obtenir du chorion sous-jacent.

Il existe trois types de curette : une grande, une moyenne et une petite qui peuvent s'adapter à des orifices cervicaux de diamètre différent.

Chez les femmes, les multipares notamment, qui présentent un orifice large et dilacéré, on peut pratiquer plusieurs prélèvements à angulation superficielle et dans diverses directions avant de prélever un cône complet de tissu cervical. Cette technique est également valable dans le cas d'érosions cervicales où la "jonction cylindro-pavimenteuse" se fait en dehors de l'orifice externe du col. Ainsi dans ces cas un peu spéciaux, ces petits prélèvements complètent la circonférence tissulaire prélevée de telle sorte qu'aucune zone ne soit laissée inexplorée.

Les inconvénients de ce type de biopsie sont réduits au minimum. Le saignement est exceptionnel; lorsqu'il existe, un simple tamponnement à la compresse ou une touche d'électro-coagulation suffisent pour l'arrêter.

La cicatrisation est toujours rapide et normale. Gusberg n'a jamais noté de cicatrice rétractile cervicale post-biopsique.

Il pratique, non pas des sections radiées du cône de tissu prélevé mais des sections transversales de façon à avoir 6 couronnes différentes à des niveaux variables, comprenant surtout la "jonction" des deux épithéliums.

- Indication :

L'auteur a pu expérimenter son instrument sur 500 femmes non suspectes de cancer du col, en vue de faire un dépistage systématique. En effet, n'étaient pas incluses dans ce groupe d'étude, les femmes présentant :

- des troubles des règles : méno ou métrorragies
- des métrorragies pré ou post ménopausiques
- enfin une lésion réellement suspecte de cancer à l'examen clinique.

Par contre étaient retenues les femmes à partir de 30

ans qui présentaient une affection gynécologique quelconque :

- un fibrome ou un utérus fibromateux
- une érosion cervicale bénigne ou chronique
- une salpingite chronique.

Enfin les femmes ne présentant aucun symptôme gynécologique et chez lesquelles l'examen clinique ne révélait absolument rien.

Au total : 500 femmes, non suspectes cliniquement de cancer, furent examinées. Chez chacune d'elle, un examen pelvi-génital, des frottis vaginaux et cervicaux furent pratiqués en complément de la biopsie cône endo-cervicale

- Résultats :

Il fut ainsi diagnostiqué :

- 10 cas d'hyperplasie baso-cellulaire.
- 10 cas de cancers à un stade précoce : soit 2 / des cas
 - dont 5 : strictement intra-épithéliaux;
 - et 5 : précocement invasifs, la couche basale étant rompue et le chorion sous-jacent envahi en certains points localisés (Stade I)

L'auteur résume son observation en insistant sur :

- la variété des raisons amenant la malade à consulter, certaines ne présentant aucune affection gynécologique.
- la jeunesse relative des malades chez qui l'épithélioma a été décelé au stade intra-épithélial.
- la concordance entre l'étude des frottis et la biopsie.
- l'existence de poussées invasives précoces dans 5 des cas de cancers diagnostiqués.

- Valeur :

- 1) - Ces biopsies sont habituellement plus petites que celles faites au bistouri ou à l'aide de pinces emporte-pièce, mais elles portent sur la zone capitale d'où naissent la plupart des cancers du col : la jonction cylindro-pavimenteuse.
- 2) - Par ailleurs, nous savons que quelque soit l'importance du fragment prélevé, la biopsie peut passer à côté de la lésion alors que le prélèvement circulaire empiétant sur le chorion sous-jacent, tel

qu'il est pratiqué avec la pince de Gusberg, permet d'une part l'étude complète des tissus, d'autre part de déceler un envahissement précoce au niveau d'une zone localisée de l'épithélium.

C'est là un point capital dans l'établissement d'un diagnostic précoce du cancer du col.

En effet M. Moricard dans sa description de la topographie anatomique particulière de certains cancers intra-épithéliaux, précise :

- "L'épithélioma intraépithélial superficiel peut être sus-jacent à un épithélioma invasif dont il est séparé par une mince lame de tissu conjonctif sain : d'où l'intérêt d'une biopsie mordant en profondeur sur les tissus sous-jacents."

Par ailleurs il décrit d'après ses observations personnelles :

- un cancer stade "0" type "a" : correspondant à un épithélioma intra épithélial pavimenteux "unilatéral" siégeant avec prédilection au niveau de la jonction. C'est le plus fréquent.
- un cancer stade "0" type "b" : correspondant à un épithélioma intra-épithélial pavimenteux cervical à topographie "annulaire" également au niveau de la jonction.

Bien que plus rare que le précédent, l'auteur l'a retrouvé plusieurs fois. Dans 3 cas la lésion annulaire a été décelée à près d'1 cm. de haut et s'étendait ainsi symétriquement dans le canal cervical.

On conçoit aisément l'intérêt que peut présenter dans ces cas, le prélèvement circulaire pratiqué à l'aide de la pince de Gusberg !

- 3)-Dans le cas où des aspects d'invasion localisée mais précoce sont décelés, il va sans dire qu'une "conisation" du col sous anesthésie, ou plusieurs biopsies profondes à l'aide de pinces emporte-pièce, s'imposent afin d'apprécier le degré de ce processus invasif et de déterminer une conduite à tenir; mais c'est déjà là un geste d'exception qui peut en certain cas avoir une valeur thérapeutique en lui-même, mais non plus une méthode de dépistage.

4)-En résumé :

Il s'agit là d'une technique biopsique :

- simple et indolore, applicable à des malades de consul-

tation externe, sans anesthésie ni mesure hémostatique spéciale, permettant ainsi un dépistage systématique chez des femmes à cols sains en apparence et un diagnostic de confirmation lorsqu'existent de petites lésions suspectes.

- technique sûre puisqu'elle prélève un anneau complet de tissu non dilacéré et qu'elle peut déceler un début d'invasion. Ce prélèvement allant de l'endocol jusqu'à l'orifice externe du col et contenant la jonction des deux épithéliums pavimenteux et cylindrique.

On peut donc dire que cette technique biopsique semble être une des plus satisfaisantes en vue d'établir un diagnostic précoce de cancer au stade dit "préclinique".

Encore faudra-t-il en multiplier son emploi afin qu'elle devienne beaucoup plus un procédé de routine qu'une "opération sélective" sur des cols nettement suspects.

Ainsi, le traitement aura d'autant plus de chance de réussir qu'il aura été plus précocement institué.

3°) CONCLUSION

Nous avons essayé dans ce chapitre de passer en revue les différentes techniques biopsiques du col après avoir précisé les cas où elles s'imposaient.

Certes, ces techniques sont nombreuses, mais bien que différentes, elles ont toutes pour but de découvrir l'épithélioma à un stade précoce.

Il est utile cependant de considérer différemment ces méthodes selon qu'il s'agit d'un dépistage systématique ou d'un diagnostic précoce.

a) Le dépistage systématique:

Chez des femmes ne présentant aucun symptôme, semble être d'un intérêt considérable.

En effet la pratique des techniques de diagnostic précoce et en particulier de la biopsie pourrait être faite par le médecin praticien ou mieux encore dans des centres spécialisés dits de dépistage, au même titre que la prise de la Tension artérielle, la recherche de réactions sérologiques, le dépistage de la tuberculose.

C'est dans ces cas que seraient pratiqués le test de Schiller et les frottis, suivis de la colposcopie et d'une biopsie faite d'emblée au niveau de la "jonction" à l'aide de la pince de Gusberg dont nous avons essayé de montrer tout l'intérêt.

b) Le diagnostic précoce :

Il est pratiqué actuellement dans tous les services de Gynécologie, chez des femmes présentant des signes fonctionnels minimes mais cependant déjà suspects. C'est le cas des malades présentant par exemple une petite métrite ayant tendance à saigner ou quelques métrorragies anormales et n'ayant pas fait leurs preuves.

Toutes les méthodes de dépistage sont évidemment mises en oeuvre, mais sont toutes axées vers les examens biopsiques répétés, tant au niveau de l'exocol et de l'endocol que de l'endomètre.

C'est la conduite tenue dans le service de Gynécologie de l'Hopital de Saint-Germain-en-Laye.

C'est dans ces cas que la biopsie de l'endocol a été réalisée à l'aide des pinces de M. Wallon et surtout de M. Philippe du type Gusberg, plutôt qu'à l'aide de curettes qui ramènent toujours des fragments tissulaires plus ou moins dilacérés.

Il a été ainsi possible de mettre en évidence des lésions suspectes du col; et surtout de suivre leur évolution, permettant ainsi de discerner celles qui devaient être classées dans la catégorie des épithéliomas au stade "0" de celles qui correspondent aux images pseudo-néoplasiques mais dont l'évolution est stoppée par la thérapeutique locale.

CHAPITRE

V

DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE DE L'EPITHELIOM. INTRA-EPITHELIAL DIFFICULTES D'INTERPRETATION

Le problème du cancer du col au stade pré-invasif est actuellement en plein remaniement.

- Certains auteurs, tels que M. Douay et M. Chomé, se refusent à attribuer aux lésions intra-épithéliales le terme "d'épithélioma" car bien qu'étant peut être des cancers en puissance, personne ne peut actuellement en prévoir l'évolution.

Aussi "les recherches de dépistage, très intéressantes d'ailleurs, doivent rester dans le domaine scientifique longtemps encore, avant de passer dans la pratique courante."

- L'opinion d'autres auteurs tels que M. le Professeur Moulonguet et M. Moricard, est au contraire entièrement différente et rejoint celle de la plupart des auteurs américains.

Pour eux, la connaissance de lésions qui peuvent devenir dans cinq ou dix ans des cancers typiques, présente un intérêt considérable au point de vue de la pathologie générale, en permettant de reconstituer une évolution jusqu'ici inconnue et de tirer certaines déductions thérapeutiques.

En effet, on peut rappeler les observations de MM. Palmer, Wespi, Young et collaborateurs notamment, où les techniques telles que la biopsie exérèse au bistouri, type "conisation" ou à l'anse diathermique, ou encore l'amputation du col ou simplement la cautérisation poussée du col ont pu faire disparaître des lésions indiscutablement suspectes bien qu'encore localisées à l'épithélium cervical; disparition d'ailleurs contrôlée par les méthodes cytologiques et biopsiques classiques, dans les cas où l'hystérectomie totale n'a pas été recommandée.

Certes les périodes de recul sont encore insuffisantes pour conclure sur une terminologie et une définition exacte de l'épithélioma intra-épithélial.

- De nombreux critères histopathologiques et cytopathologiques sont encore à l'étude, notamment en ce qui concerne le pouvoir rapidement invasif de certaines cellules.

Quoiqu'il en soit M. Moricard conserve le terme "d'épithélioma intra-épithélial" pour les proliférations superficielles non invasives mais où les anomalies mitotiques sont nombreuses.

I Diagnostic histopathologique

On ne peut actuellement qu'adopter "l'essai de définition histologique de l'épithélioma pavimenteux intra-épithélial du col utérin ou cancer du col au stade "O", tel qu'il a été proposé à la réunion du 20 Mars 1952 à la clinique Gynécologique de M. le Professeur Funck-Brentano à l'Hopital Broca, réunion présidée par M. le Professeur Lacassagne et composée de :

Madame le Docteur Laborde

MM. les Professeurs : Delarue, Funck-Brentano, Huguenin,
Lacassagne, Moulonguet, Oberlin

MM. les Docteurs : De Brux, De Noix, Grigouroff, Moricard.

Ce texte, publié par l'Institut National d'Hygiène est le suivant :

"L'épithélioma intra-épithélial (in situ ou pré-invasif) est une lésion néoplasique maligne du revêtement du col (exo ou endo-col) sans envahissement du tissu conjonctif sous-épithélial. Comme il n'y a pas de caractère cytologique spécifique de la cellule cancéreuse, on est obligé de rechercher des anomalies morphologiques, dont le groupement permet de faire le diagnostic d'épithélioma intra-épithélial.

Le diagnostic histologique ne peut donc être fondé que sur des groupes de critères, dont les plus importants sont :

- 1) Des anomalies cellulaires;
- 2) Des anomalies architecturales de l'épithélium.

1°) Anomalies cellulaires

- a) Anaplasie : inégalité de taille et de forme, basophilie du cytoplasme, diminution ou disparition du glycogène, augmentation du rapport nucléo-plasmatique.
- b) Atypies nucléaires : gigantisme, multiplicité des noyaux, noyaux polylobés, anomalies nucléolaires telles que : augmentation de volume ou de nombre.
- c) Anomalies de la prolifération :
 - quantitatives : mitoses en nombre excessif
 - qualitatives : mitoses anormales (pluripolaires)
anomalies de position des chromosomes,
possibilité de polyploidie
 - topographiques : présence de mitoses dans les couches superficielles.

2°) Anomalies architecturales :

- a) Discontinuité entre le revêtement normal et le revêtement pathologique en raison des anomalies sus-décrites.
- b) Doubleversement structural avec disproportion de l'épaisseur relative des différentes couches (accroissement d'épaisseur de la couche indifférenciée).

Quand tous ces caractères coexistent, le diagnostic d'épithélioma intra-épithélial est probable. Mais aucun d'eux, pris individuellement, n'est spécifique, de sorte que le diagnostic devient très difficile ou même impossible lorsqu'un petit nombre seulement de ces caractères sont constatés. Les plus importants sont :

- l'anaplasie
- les anomalies qualitatives de la mitose
- les discontinuités structurales."

Une remarque très importante est le fait qu'un épithélioma semblant être encore intra-épithélial sur la biopsie est souvent déjà invasif quand on étudie la pièce opératoire et des métastases ganglionnaires peuvent exister.

Cette constatation permet de comprendre les raisons pour lesquelles actuellement :

- a) Les prélèvements biopsiques tendent essentiellement à englober le tissu conjonctif sous-jacent et à être le plus complet possible, les rapports des tissus devant être respectés au maximum.
- b) L'hystérectomie totale est souvent le seul geste prudent et justifié devant l'existence de lésions intra-épithéliales diagnostiquées histologiquement, dont rien ne laisse prévoir la prolifération en profondeur toujours possible.

Pour les mêmes raisons on comprend :

- c) que la plupart des auteurs soient tellement circonspects dans l'affirmation d'un diagnostic de cancer "in situ".

Il suffit de voir en effet avec quelle sincérité scientifique Novak et Galvin reconnaissent avoir diagnostiqué 25 cas de cancers intra-épithéliaux décelés par la biopsie, cancers qui n'ont été confirmés que deux fois par l'examen histologique de la pièce opératoire. Les erreurs concernant les 23 autres cas étaient dues à une évaluation incorrecte de

"hyperactivité baso-cellulaire" ainsi qu'à la mauvaise interprétation de "l'épidermisation".

d) que les recherches de critères nouveaux essentiellement cytopathologiques et histochimiques, soient poursuivies de façon constante par M. Moricard d'une part, MM. Cornil et Stahl d'autre part, en vue d'établir avec une plus grande précision un diagnostic d'épithélioma au stade "O" et une conduite thérapeutique bien conduite et efficace.

A - Ces critères, encore à l'étude seraient pour M. Moricard des tests quantitatifs permettant de reconnaître :

- Les anomalies des fonctions nucléaires par la numération des chromosomes (polyploïdie) dont le nombre élevé serait caractéristique du cancer, ainsi que par l'étude des anomalies mitotiques (métaphase avec précessions chromosomiques)
- Les anomalies des fonctions protoplasmiques : par la mesure de l'activité enzymatique surtout protéolytique, particulièrement intense de certaines cellules cancéreuses; cette activité serait responsable du pouvoir invasif de l'épithélioma.

Bref ce sont là des caractères qui présentent sans doute un intérêt considérable en vue d'études ultérieures, mais qui, malheureusement, ne sont pas pour le moment encore strictement spécifiques de l'épithélioma intra-épithélial.

B - M. le Professeur Cornil et M. Stahl, de Marseille, ont porté depuis longtemps leurs recherches sur le rôle des acides nucléiques dans le développement des cellules cancéreuses, et en ont tiré des déductions thérapeutiques.

Tout récemment M. le Professeur Oberling est venu confirmer ces notions par des recherches d'une précision extrême à l'aide de la microscopie électronique.

Les cellules cancéreuses sont le siège d'une synthèse intense des protéines et par là sont toujours beaucoup plus riches en acide ribonucléique et thymonucléique que les cellules tumorales bénignes.

- a) Leur coloration par des réactions appropriées permettent de bien déceler ces cellules malignes, toujours fortement basophiles.
- b) Par ailleurs, des études extrêmement délicates ont permis de montrer l'influence des rayons X sur le métabolisme nucléoprotéinique dans le sens d'une inhibition et il fut ainsi établi les données suivantes :

- 1) la radiosensibilité d'une cellule est directement proportionnelle à sa teneur en nucléoprotéines.
- 2) elle est d'autant plus grande que le rapport acide thymonucléique / acide ribonucléique est plus élevé (l'acide thymonucléique étant de beaucoup le plus sensible).

Les auteurs tirent les conclusions suivantes :

La détection cytochimique des acides nucléiques combinée avec des méthodes de mesure permettant le micro-dosage de ces substances doit permettre à l'avenir de préciser, à l'avance, quel sera le comportement des cellules tumorales vis-à-vis des rayons et, par voie de conséquence probable, d'orienter la thérapeutique.

Avant que ces techniques si délicates deviennent d'un usage courant, on conçoit l'extrême difficulté d'établir un diagnostic de cancer "in situ" surtout lorsque les lésions sont très localisées.

D'une façon générale, seuls les anatomo-pathologistes hautement qualifiés pourront affirmer ou infirmer une lésion intra-épithéliale sur la vue d'anomalies morphologiques telles qu'elles viennent d'être décrites, et dont le groupement permet le diagnostic.

Aussi une parfaite connaissance de ces anomalies est-elle exigée afin de ne pas les confondre avec celles retrouvées dans toutes les lésions dystrophiques du col, actuellement considérées comme bénignes mais dont l'aspect histologique peut facilement en imposer pour des lésions cancéreuses.

Il s'agit en somme de faire le diagnostic différentiel de l'épithélioma intra-épithélial.

II

Difficultés d'interprétation

Nous essaierons de rappeler brièvement ici quelles sont :

- Les principales modifications épithéliales cervicales considérées comme bénignes.
- Les difficultés d'interprétation qu'elles peuvent entraîner dans le diagnostic différentiel avec l'épithélioma "in situ"

Ces variations morphologiques des épithéliums cylindriques et pavimenteux du col ont été particulièrement étudiées et décrites par MM. Moricard, Regaud, Grigoureff, Vittela, et Novak.

a) Les métaplasies pavimenteuses bénignes des glandes endocervicales

- La lumière des tubes glandulaires endocervicaux est bordée normalement par des cellules mucoides, mais les cellules pariétales ont ici une disposition pavimenteuse stratifiée, comme l'exocol, et sont dépourvues de glycogène.

C'est ce que l'on appelle une "métaplasie épidermique"

- Il faut la rattacher habituellement :

- à une surcharge folliculinique
- à un processus inflammatoire (métrite chronique)

- Si cette métaplasie est trop étendue, les nodules épithéliaux pavimenteux peuvent donner à tort l'impression d'une invasion du tissu conjonctif, et le diagnostic d'épithélioma invasif est porté. On imagine les conséquences thérapeutiques d'une telle erreur de diagnostic, quand on sait qu'une simple électro-coagulation ou une amputation conoïde du col suffit à faire disparaître ces lésions dont les caractères nucléaires (noyaux réguliers, mitoses rares ou absentes) de même que l'évolution clinique les font considérer comme bénignes.

Il faudra surtout ne pas les confondre avec un épithélioma pavimenteux intra-tubulaire où seule l'étude nucléaire (noyaux bi-nuclés - mitoses anormales) permet de les différencier.

b) Les proliférations bénignes de la muqueuse cylindrique endocervicale et l'ectropion de cette muqueuse

Nous avons vu qu'il était banal d'observer chez les multipares un ectropion de la muqueuse cylindrique endocervicale

Dans certains cas l'épithélium pavimenteux a tendance à remplacer l'épithélium cylindrique dans l'orifice endocervical

si bien que les glandes peuvent s'ouvrir dans une zone d'épithélium pavimenteux chargé en glycogène.

Ceci s'observe en particulier après des cervicites chroniques, et peut s'associer à une réaction inflammatoire plus ou moins intense.

Bien que pouvant paraître suspectes, Novak a insisté sur la bénignité de ces anomalies topographiques de l'épithélium.

c) Le glissement de l'épithélium pavimenteux de l'exocol à l'intérieur des glandes endocervicales.

Cette situation atypique de l'épithélium pavimenteux à l'intérieur des glandes donne parfois des aspects qui, sur une coupe, ressemblent à un épithélioma invasif. Dans ces cas, seule l'étude de la charge en glycogène, et celle des mitoses, également normales permet de considérer ces anomalies comme bénignes.

Toutes les lésions dystrophiques qui viennent d'être citées ne présentent donc habituellement aucun caractère de malignité ne donnent pas de métastases, sont sous la dépendance le plus souvent d'une infection ou d'une surcharge hormonale et peuvent être justiciables d'un traitement très limité tel qu'une électro-coagulation localisée.

La prudence exige cependant que ces lésions soient surveillées un certain temps afin d'en suivre l'évolution et d'en affirmer la guérison.

d) Les modifications du col pendant la grossesse :

C'est une question dont l'intérêt est capital, mais dont l'ampleur et la complexité déborde de beaucoup le cadre de ce travail.

Nous voudrions simplement mentionner les principales modifications épithéliales du col que l'on retrouve au cours de la grossesse et les rapports que ces modifications peuvent présenter avec l'épithélioma intra-épithélial.

Différents auteurs américains ont étudié en détail cette intéressante question :

Parmi eux, Nesbitt et Hellmann ont pratiqué chez 300 femmes enceintes, parallèlement à des frottis cervicaux, des biopsies cervicales systématiques qui ont montré un certain nombre de perturbations cellulaires des épithéliums pavimenteux et glandulaire du col avec la fréquence suivante :

-hyperactivité basocellulaire dans	6,8	/	des cas
-hyperplasie glandulaire	28,7	/	" "
-hyperplasie de l'épith. cyl....	47,4	/	" "
-hyperplasie adénomateuse	44,1	/	" "
-épidermisation	62,7	/	" "
-hyperactivité basale associée à une métaplasie épidermique ..	10,7	/	" "
-épithélioma intra-épithélial typique	0,66	/	" "

- Danforth a décelé également chez 86 / des femmes enceintes :

= un segment variable de métaplasie pavimenteuse de l'épithélium glandulaire.

= des variations importantes de forme, de nombre, de dimensions des cellules et des noyaux, notamment au niveau des couches basales.

= la présence d'un nombre élevé de mitoses

- enfin l'existence de nombreuses cellules inflammatoires infiltrant le tissu conjonctif sous-épithélial.

Toutes ces altérations étaient vues au maximum au niveau de la jonction pavimenteuse-glandulaire du col.

En résumé, il existait une "hyperactivité cellulaire" nette de tout l'épithélium cervical et des anomalies qui présentaient tous les traits histologiques de l'épithélioma intra-épithélial du col.

La fréquence de ces lésions est actuellement admise par tout le monde. Seule leur évolution pose des problèmes extrêmement complexes.

Aussi pourrait-on les classer de façon très schématique :

a) En lésions suspectes mais réversibles :

elles régressent puis disparaissent quelques semaines après l'accouchement.

Ce sont là les cas les plus fréquents:
de nouvelles biopsies pratiquées dans les semaines qui précèdent et qui suivent l'accouchement, ont pu montrer en effet que toutes les perturbations cellulaires visibles (hyperactivité baso-cellulaire, métaplasie épidermique etc...) avaient une nette tendance à régresser à mesure qu'approchait le terme et à disparaître presque entièrement entre la 7ème et la 12ème semaine suivant l'accouchement.

b) En lésions suspectes persistant longtemps après la fin de la grossesse :

On est alors en droit de rattacher ces anomalies à des cancers intra-épithéliaux très localisés, pré-existant peut-être avant la grossesse, réveillés par elle, ou dépistés tout au moins à ce moment et qui persistent après la grossesse.

Tous ces cas soulèvent de nombreuses discussions et controversations tant histopathologiques et pathogéniques que diagnostiques et thérapeutiques.

- Certains auteurs conseillent l'expectative et la non intervention devant ces lésions réversibles qui sont considérées comme des modifications cellulaires physiologiques du col durant la grossesse.

- D'autres préconisent selon les cas et lorsque les anomalies persistent, une hystérectomie ou une conisation étant donné, comme le dit M. le Professeur Grasset, la méconnaissance actuelle absolue de la durée de latence de ces lésions avant de devenir invasives.

- Enfin parfois, la simple cautérisation du col peut amener une guérison histologique prolongée, ce qui fut le cas d'une malade suivie dans le service de Gynécologie de Saint-Germain-en-Laye et dont nous mentionnerons l'observation à la fin de ce travail.

Cette dernière technique, conservatrice, préconisée entre autres par Davis (Miami) et permettant de détruire de façon effective les différents nids cellulaires capables de devenir malins, présente d'incontestables avantages, chez la femme jeune qui désire de nouvelles grossesses.

Il va sans dire que des contrôles périodiques par frottis cervicaux et biopsies répétées, seront toujours pratiqués avant d'affirmer définitivement la disparition d'une lésion maligne.

Nous avons pu voir combien le diagnostic histopathologique de l'épithélioma in situ est difficile à affirmer : il repose en effet sur un groupe de critères morphologiques qui peuvent être retrouvés dans toute une série d'anomalies considérées comme bénignes ou tout au moins comme "états intermédiaires" appelés par certains "pré-cancéreux" dont les limites sont malheureusement encore mal connues et définies.

C'est dire l'importance que devra prendre encore une fois la biopsie dont la bonne réalisation diminuera d'autant les difficultés d'interprétation.

CHAPITRE

VI

OBSERVATIONS

Si Monsieur ISIDORE nous a inspiré le sujet de cette thèse, c'est parce que dans le Service de Gynécologie de Saint-Germain-en-Laye nous avons eu l'occasion d'observer trois cas particulièrement intéressants, qui mettent bien en évidence l'intérêt que peut présenter la biopsie.

Pour l'un d'eux, il s'agit d'un cancer décelé par la biopsie faite de façon systématique; quant aux deux autres, il s'agissait de lésions fortement suspectes et pour lesquelles seules les biopsies répétées ont permis de suivre l'évolution.

Nous résumerons ici ces trois observations.

- OBSERVATION N° I -

Le 14-11-52

Mme A ... IX pare XII geste, vient consulter dans le service pour métrorragies au cours du 8ème mois de la grossesse.

Jusqu'alors la grossesse évoluait normalement lorsque brusquement et spontanément apparurent des métrorragies le 13-11-52. Ces métrorragies persistaient depuis sans interruption. Aucun antécédent notable n'est à signaler. Les grossesses, accouchements, et suites de couches précédentes ont été normaux.

A l'examen : HU : 36 cm. utérus souple; Bdc ++

* Cette observation inédite fera ultérieurement l'objet d'une communication.

présentation céphalique mobile. Alb. = 0 TA = 12/8

col long, épais et perméable, aucun bourrelet ne pouvant faire penser à une insertion vicieuse du placenta n'est retrouvé.

C'est l'examen au spéculum qui nous montrera la cause de ces métrorragies permettant de découvrir : un col considérablement transformé, siège d'un ectropion important et sur lequel s'implante une tumeur de type : polype muqueux saignant spontanément et d'une façon beaucoup plus considérable au contact. On décide alors d'en faire l'exérèse au bistouri électrique.

Cette petite intervention ainsi que les suites sont normales.

L'examen histologique de la biopsie N° 6.510 H révèle :

"Le polype, de la taille d'un noyau de cerise est coupé en série. Toutes les coupes sont colorées au trichrome de Masson et à l'hémalum. La réaction est oxyphile. Malgré l'origine vraisemblablement endocervicale du polype, on constate qu'il est tapissé par un épithélium stratifié, composé de 8 à 10 couches cellulaires. Sur toutes les coupes, cet épithélium se montre très irrégulier. La couche basale est irrégulièrement frangée mais non bourgeonnante. La vitrée est intacte sur tous les points étudiés. La perte de la polarité de la plupart des cellules est évidente. Aucune tendance à la maturation normale dans un épithélium malpighien; "à remarquer toutefois qu'il s'agit d'un épithélium stratifié métaplasique". Sur toute la hauteur du revêtement on observe des mitoses dans lesquelles il n'est pas rare de découvrir des précessions chromosomiques. Quelques éléments enferment d'énormes noyaux, d'autres plusieurs noyaux superposés "polyploïdie".

Le chorion montre un état décidual des plus nets. Infiltrat inflammatoire discutable, glandes distendues, hypersécrétantes, sans modifications épithéliales. Les modifications intra-épithéliales qui auraient pu être interprétées comme une lésion suspecte semblent bien correspondre à des modifications réactionnelles imputables à l'état de gestation".

Le 15-11-52

(Dr. Isidor)

Le malade sort du service le 23-11-52.

Elle rentre à nouveau le 11-12-52 à la Maternité, en début de travail à minuit. Evolution normale du travail. L'accouchement a lieu normalement à 4 h. 45 d'un garçon pesant 3,520 Kgs criant aussitôt. Délivrance normale : 580 gr. Pas d'Hémorragie de la délivrance. Les suites de couches sont normales et la femme sort du service le 21-12-52.

Il est à noter que depuis l'ablation du polype, la femme ne saigne plus. Cependant l'examen au spéculum montre toujours un col qui est le siège d'un ectropion considérable.

Du fait des lésions histologiques précédemment décelées chez cette

femme et de l'intérêt que l'on porte actuellement à ces modifications au cours de la grossesse, on convoque la malade à intervalles réguliers pour suivre l'évolution histologique de ces lésions.

Le 11 février 1953 :

C'est-à-dire deux mois après l'accouchement une nouvelle biopsie est pratiquée à la pince J.L. Faure sur les quatre quadrants du col.

L'examen histologique de la biopsie N° 6.730 H révèle :

"La réaction déciduale du chorion a complètement disparue. Elle est remplacée par un infiltrat inflammatoire considérable. Les glandes ont repris une dimension normale mais sont comme étirées en profondeur. A la surface, l'épithélium est toujours stratifié et l'on y observe les mêmes modifications architecturales et les mêmes anomalies cellulaires que sur le prélèvement précédent. De plus, on constate un véritable "glissement" de cet épithélium le long de la basale des épithéliums glandulaires. Il s'agit là non pas d'une métaplasie des épithéliums glandulaires mais d'un "doublage" de celui-ci par celui-là. Ces expansions épithéliales sont parsemées par de nombreuses anomalies nucléaires. Les noyaux montrent souvent un aspect vraiment monstrueux. La réaction de Feulgen est nettement plus intense sur les noyaux des cellules de l'épithélium stratifié que sur les noyaux des épithéliums glandulaires. Par le vert de méthyle-pyronine, les noyaux de l'épithélium stratifié sont assez faiblement teintés, sauf, comme il est règle, sur les noyaux en mitose.

La pyroninophilie cellulaire est extrêmement faible.

Les frottis effectués par un prélèvement de grattage sur les régions suspectes montrent de très rares cellules éosinophiles, de plus nombreuses cellules de la couche O3, et de très nombreux placards de petits éléments polyédriques de structure régulière mais à volumineux noyau arrondi"

Le 11-2-53 (Dr. Isidor)

Le 3 Mars 1953

C'est-à-dire trois mois après l'accouchement la malade est à nouveau convoquée en vue d'une nouvelle biopsie.

L'examen histologique de la biopsie N° 6.765 H pratiquée dans les mêmes conditions que précédemment révèle :

"Les fragments prélevés sur les quatre quadrants de la muqueuse suspecte montrent la persistance des modifications épithéliales de surface. Mais, de plus on observe une tendance extensive très nette, vers la profondeur. La vitrée est toutefois conservée sur toutes les coupes (sériées)

Le chorion n'est plus que très faiblement inflammatoire.

Les frottis montrent, outre les mêmes placards que sur le prélè-

vement précèdent des groupes de cellules très irrégulières, à noyaux volumineux, hyperchromatique".

Le 3-3-53 (Dr. Isidor)

Le 10 Avril 1953

C'est-à-dire quatre mois après l'accouchement on décide, devant ces lésions extrêmement suspectes de faire une électrocoagulation large et assez profonde du col détruisant toute la muqueuse ectro-

Une biopsie est faite juste avant cette intervention.

L'examen histologique de cette biopsie N° 6.830 H révèle :

"Un seul fragment permet de retrouver les mêmes anomalies architecturales et cytologiques. L'épithélium s'étend profondément dans le chorion et on a l'impression en un point, d'un effondrement de la vitrée.

Les caractères les plus marqués sont : la perte de la polarité cellulaire et l'épaisseur anormale des couches génératrices profondes

Le 10-4-53 (Dr. Isidor)

Les suites de cette intervention sont normales

Le 15 Avril 1953

C'est-à-dire cinq jours après l'électrocoagulation une biopsie est à nouveau pratiquée.

Son résultat histologique N° 6.843 H est le suivant :

"Fragments de tissu sphacélique et inflammatoire. On ne retrouve en aucun point d'épithélium de surface ni de glandes".

Le 15-4-53 (Dr. Isidor)

Le 19 Mai 1953 : La femme est revue.

La muqueuse de son col est d'aspect macroscopiquement normal : lisse, régulière, rosée.

La biopsie N° 6.904 est pratiquée sur les quatre quadrants d'une muqueuse d'apparence normale. Les prélèvements sont effectués exactement au niveau des zones précédemment pathologiques. Elle révèle

"Tous les fragments montrent une muqueuse revêtue par un épithélium malpighien de structure strictement normale. On distingue aisément toutes les couches bien différenciées. La maturation vers la surface est très nette et le glycogène est abondant dans la couche C4. Le chorion est faiblement inflammatoire. Les frottis montrent des plaques de petits éléments polyédriques, très réguliers, à noyau arrondi. Disparition complète des groupes de cellules anormales".

Le 19-5-53

(Dr. Isi

N.B. : Les prélèvements ont été effectués intentionnellement très en profondeur afin de ne pas laisser échapper une extension éventuelle, malgré la restitution ad integrum de l'épithélium de surface.

Il est bon d'insister sur la persistance des modifications épithéliales observées au cours de la gestation, persistance qui se prolonge plusieurs mois après l'accouchement.

On pourrait peut-être rapprocher ce cas des épithéliomas intra-épithéliaux, très localisés, décelés parfois au cours de la grossesse, dont l'électrocoagulation a pu amener la cicatrisation pouvant être considérée comme une guérison locale.

Rappelons que Greene d'une part, M. Moricard et M. Wespi d'autre part ont pu rapporter des observations identiques, bien qu'assez rares.

Cette observation, mise à part l'intérêt histologique qu'elle présente, met bien évidence la valeur des biopsies répétées tant au point de vue pronostic que thérapeutique.

- OBSERVATION N° 2 -

Le 21-8-52

Mme S, âgée de 48 ans est hospitalisée dans le service pour hémorragies attribuées à une menace de fausse couche !

L'interrogatoire : ne précise pas d'aménorrhée précédant l'hémorragie mais des règles très irrégulières depuis 6 mois environ.

L'examen révèle : un utérus légèrement augmenté de volume, de consistance normale avec un col largement perméable.

Au spéculum : le col est d'aspect strictement normal.

Devant l'absence de signes physiques de grossesse, devant la négativité des dosages de prolans, on fait : une biopsie systématique de l'endocol et de l'endomètre, le test de Schiller n'ayant montré aucune plage iode-négative au niveau de l'exocol.

La biopsie de l'endocol étant faite à l'aide de la pince à biopsie conique endocervicale de Philippe, type Gusberg.

Le résultat histologique de la biopsie est le suivant :

"Epithélioma végétant papillaire d'origine endocervicale".

D'autre part "la mise en évidence des acides nucléiques montre dans les cellules néoplasiques une teneur élevée en acide ribo-nucléique et une teneur faible en acide désoxy-ribonucléique, cette proportion indiquant un degré de résistance assez élevé aux agents physiques"

Le 27-8-52 (Dr. Isidor)

Devant ce résultat on décide de faire

Le 22-9-52 : une hystérectomie totale.

Le 30-9-52 : l'examen de la pièce opératoire révèle :

"Epithélioma papillaire végétant strictement localisé à l'endocol. Pas de propagation ni annexielle ni corporeale. Ovaires atrophiques et scléreux".

Il n'existe d'autre part aucune métastase ganglionnaire ni viscérale.

Les suites opératoires sont normales.

Le 30-10-52 :

Les frottis vaginaux sont négatifs

Le 5-11-52 :

La malade sort du service.

Le 9-12-52 :

La malade est revue. L'examen (TV. Spéculum) ne montre rien à signaler. Les frottis à nouveau pratiqués sont négatifs, montrant simplement une formule colpopcytologique de castration.

Le 26-5-53 :

La malade est revue en consultation. Son état général est excellent. L'examen local et général sont négatifs.

Dans ce cas également, seule la biopsie qui a été faite de façon systématique a permis le diagnostic.

- OBSERVATION N° 3 -

Le 22-1-53 :

Mme D ... vient consulter pour troubles en relation avec une castration remontant à 20 ans et dont l'étiologie nous est restée inconnue. Il est pratiqué alors, en ville, des frottis qui sont donnés à

examiner au laboratoire d'histopathologie de l'hôpital.

Par erreur, ces frottis ont été effectués non sur la muqueuse vaginale mais au niveau de la muqueuse cervicale. Ils montrent : "De très nombreux placards de cellules irrégulières, très basophiles mais sans anomalies nucléaires" (6.664 H)

(Dr Isidor)

Le 5-2-53 : De nouveaux frottis pratiqués montrent les mêmes constatations.

Le 18-2-53 :

Les frottis révèlent les mêmes images.

Au test de Schiller : l'exocol prend partout le Lugol

Une biopsie est décidée au niveau de la jonction endocol-exocol, dont le résultat histologique est le suivant :

"Lorsqu'on suit la surface de la muqueuse on constate à un moment un amincissement brusque de l'épithélium stratifié qui perd ses couches C3 et C4. Le glycogène disparaît à ce niveau. L'architecture est modifiée (disparition de la polarité cellulaire) et les noyaux sont irréguliers. La basophilie du cytoplasme est intense, la vitrée est conservée, il n'existe pas de bourgeonnement en profondeur.

Cet aspect anormal conditionne la surveillance".

Le 18-2-53 (Dr. Isidor)

Le 26-2-53 :

Les frottis révèlent toujours des placards de cellules très irrégulières et basophiles mais sans aucune anomalie nucléaire.

Une biopsie à nouveau pratiquée montre : un épithélium ayant partout une structure architecturale et cytologique normales.

Ce cas, bien que moins évocateur que les précédents peut rentrer vraisemblablement dans le cadre des "dystrophies à surveiller". Là encore, la seule biopsie commandée par le résultat des frottis a permis de poser le diagnostic et de réaliser l'exérèse des lésions épithéliales décelées.

CHAPITRE

VII

CONCLUSIONS

L'intérêt du diagnostic précoce du cancer du col est actuellement admis par tous.

De nombreux travaux y ont été déjà consacrés et continuent à l'être.

Nous avons, pour notre part, très modestement d'ailleurs, essayé de mettre en évidence l'intérêt de la biopsie dans l'établissement de ce diagnostic.

- 1°) Ayant fait un rappel général des différentes méthodes de dépistage du cancer du col, nous avons surtout insisté sur la valeur indiscutable de la biopsie parmi ces méthodes; elle seule est capable de nous renseigner sur le siège, le degré d'invasion en profondeur et le type histologique du cancer dépisté, elle seule également, pourra imposer une conduite thérapeutique adéquate.
- 2°) Cependant le prélèvement tissulaire devra être pratiqué dans des conditions bien précises, suivant des modalités bien définies et à l'aide d'instruments appropriés.

Aussi avons-nous regroupé les différentes techniques biopsiques d'ailleurs multiples et variées

- suivant leur siège : exo ou endocervical,
- suivant leur mode de prélèvement et la forme des instruments employés,
- suivant leur but : prélever une zone localisée suspecte exocervicale ou essayer de dépister un noyau néoplasique dans une zone inaccessible à la vue et au toucher.

Par ailleurs, nous avons jugé intéressant d'insister particulièrement sur la technique dite de : biopsie cône endocervicale.

- 3°) Cette technique, en effet, semble satisfaire toutes les conditions requises pour un bel examen anatomo-pathologique :

- prélèvement au niveau de la "jonction cylindro-pavimenteuse" dont nous avons essayé de montrer l'importance histologique dans un chapitre préliminaire.
 - prélèvement correct d'un anneau complet de tissu non dilacéré, facile à orienter et suffisamment profond pour déceler un processus invasif précocé.
 - enfin prélèvement facile pouvant être réalisé, sans traumatisme ni hémorragie et de ce fait pouvant être répété sans précaution particulière.
- 4) Par un rappel histopathologique de l'épithélioma intra-épithélial tel qu'il est défini actuellement, et des différentes anomalies épithéliales trouvées, notamment dans les cas de métaplasies pavimenteuses du col et pendant la grossesse, nous avons essayé de démontrer, avec l'appui de quelques observations, la difficulté extrême qu'il y avait souvent à différencier une lésion néoplasique localisée d'une lésion dite pseudo-cancéreuse ou même pour certains "pré-cancéreuse".
- 5) Nous pourrions conclure en disant que si toutes les méthodes de dépistage précoce du cancer du col sont absolument indispensables en vue de donner l'éveil et de faire un triage extrêmement utile des malades ne présentant qu'un peu ou pas de signes suspects, aucune d'elle ne peut affirmer un diagnostic que seule la biopsie est capable de donner.

Mais comme le dit M. le Professeur Delarue :

"un véritable diagnostic histologique doit comporter avant tout l'étude des rapports des tissus".

Aussi, l'anatomo-pathologiste est-il en droit de demander un prélèvement intact et complet afin de donner un surcroît de précision à son diagnostic. Il exige de voir non pas des cellules mais un tissu. Un tissu dans lequel les anomalies cellulaires prendront toute leur valeur diagnostique.

Nous croyons que c'est vers ce but que tendent actuellement les différentes techniques de prélèvement et en particulier la "biopsie cônica de l'endocol utérin".

B I B L I O G R A P H I E

- AYRE (J.E.), "Cytologie et Histologie : deux méthodes complémentaires pour le dg du cancer utérin" P. médicale 1950, 58, 1144.
"Progression from "précancer" stage to early carcinoma of cervix within one year". The Am. J. of Clin. path. 1949, 19, 770.
"Dg. of préclinical cancer of cervix. Cervical cone knife". J. A.M.A. 138, 11, 1948.
- BOURG (R.) "Présentation d'une curette cytologique". Bruxelles Médical N° 35 31-8-52 p. 1816
- BULLETIN DE L'INST. D'HYGIENE : "Mémoire sur le cancer du col de l'utérus, définition au stade 0" 1952 T.7 N° 3 p.549
- CHATILLON (F) "Instrument pour biopsie de surface du col utérin". Schweiz. Med. Wschr. 1949, 79, 367
- CHOSSON (J) Valeur de la biopsie endo-utérine par aspiration dans le dg du corps utérin. Marseille Chir. 1950, 2, 377.
- CORNIL (L) et STAHL (A) "Sur le rôle de l'ac. ribonucléique dans le développement des cellules cancéreuses". P.Médicales 28-9-49 p. 849
"Essai d'interprétation histo-chimique de la radiosensibilité des tissus normaux et néoplasiques. Rôle des ac. nucléiques" P. Médicale 4-7-51 p. 833
- COX (K.E.) DUHLER and MIXSON, Changing concepts in cervical biopsy. Am. J. of Obst. and Gyneco. 1948, 56, 112
- DANFORTH "The squamous epithelium and squamocolumnar junction of the cervix on pregnancy" Am. J. of Obst. and Gyneco. Nov. 50 p. 985 vol. 60
- DAVIS (C.H.) Miami, Flo.- "Discussion Management of carcinoma in situ of cervix" de Carter et Al. Am. J. O. Gy. Oct. 52 p. 846.
- DELANUE (J.) et ORCEL, Causes du développement des méthodes cytologiques. Sem. Hopitaux 30 Mars 1952
Valeur de la méthode cytologique. S. Hopitaux 30-6-52
- DUBREUIL ET BAUDRIMONT, Manuel théorique et pratique d'histologie.
- FOOT et STEWART, Revue cancer 1948 . I. p. 431-440.
- FRIEMAN, Surgery G. Obst. 1934 58- 717.
- FUNCK-BRENTANO, R. MORICAND, H. ROBERT, Des modifications de l'endocol. Problème du diagnostic différentiel des métaplasies des glandes endocervicales. Bullet. G. Obst. Tome n° 3 - 1951- p. 381

GALVIN (G.A.) and TE LINDE, Am. J.O. G. 57 : 15, 1949

GAULIER (B.) , Dg précoce du cancer du col par le curettage biopsique et les frottis. Thèse, Paris 1949, n° 653.

GLADSTONE (S.A.), "Sponge biopsy on cancer diagnosis". The Am. J. of Med. 1948, 5 (849.)
Diagnosis of early carcinoma of the cervix by sponge biopsy. New. Engl. J. of Med. 1949, 241, 48.
Cancer of cervix diagnosed by sponge biopsy.
Am. J. Surg. 1951, 81, 307.
Am. J. Clin. path. 19 : 92. 1949

GLASSET (G.) BRET (J.) DUPERRAT et BOUSSARD (Paris)
"Cancer intra-épithélial du col utérin. Aspect des frottis, biopsies de la pièce opératoire"
Sem. Hopitaux n° 11, Fev. 52, p. 526.

GREENE et Coll. "Preinvasive carcinoma of the cervix during Pregnancy". Surgery Gyn. Obst. Janv. 53, T. 96, n° 1, p. 71

GRIGOUROFF, "Le problème du cancer du col de l'utérus au stade 0"
Presse méd. n° 34 p. 747 - 1952

GUSBERG (S.D.) "Détection of early carcinoma of the cervix"
Am. J. Obst. et Gyn. 57, p.752, 1949.
"Coning biopsy in the detection of early cancer of the cervix. A survey of 500 Normal women"
Am. J.O. G. 61, p. 277 Feb. 51.
"New concepts of the early stages of carcinoma of the cervix and their clinical recognition".
Medical clinics of N. America, May 51, p. 847

ISIDOR (P.) Critères histologiques et cytologiques des épithéliums utérins.
Sté Fr. de Gynéco. Séance du 21-3-49
Anomalies morphologiques non cancéreuses des muqueuses utérines.
Sté Fr. de Gynéco. Séance du 16-1-50
Remarques à propos du cyto-dg du cancer du col utérin
Gynéco. Obst. Année 51, T. 50, n° 4 p. 418-428.
Discussion p. 228 à propos du film de M. Desimenski
Compte-rendu Sté Fr. Gynéco. Mai 52.

JAMES (M.) "Le dépistage précoce du cancer du col"
Sem. Hopitaux : 22 Janv. 53, P. 259, n° 3

KRAUSHARN, An instrument for obtaining adequate cervical biopsy in office procedure.
Am. J. O. G. 1950, 59, 217.

LOCK and CALDWELL, The early diagnosis of carcinoma of cervix with emphasis on routine biopsy.
Am. J. O. G. 1949, 57, 1133

- MARCEL (J.E.) Discussion à propos du film sur les frottis vaginaux présenté par M. Sésimenski et M. Pariente
C.H. Sté Fse Gynéco. n° 5, Mai 1952
- MONICARD (R.) "Epithelioma pavimenteux intra-épithélial du col utérin". Congrès d'Alger, Mai 52
Bulletin de la fédér. de Gynéco. et d'Obst. T. 4 n° 1 bis, 1952
"Réflexions sur la définition du stade 0 des épithéliomas du col"
Bull. féd. Gyn. Obst., T. 4, n° 5, 1952, p. 844
"Diagnostic différentiel des états dystrophiques et des épithéliomas pavimenteux cervicaux".
Gynéco. Obst. n° 1, T 51, Année 1952
"Problème du cancer du col au stade pré-invasif"
Discussion n° 33
Bull. Gyn. Obst. Tome 5, n° 1. 1953
- NOVAK (E.) Textbook of gynecology.
Williams, Baltimore, 3e éd. 1948
Cancer of the uterus
J.A.M.A. 1947, 135, 199
What constitutes an adequate detection examination of the cervix.
A.J. of Obst. and Gyneco. Nov. 1949 - 58
n° 5, p. 851
Discussion of Nieburg and Pund : Detection of cancer the cervix uteri.
J.A.M.A. - 142 : 225. 1950
Gynecological and Obstétrical Path. 1947
J.A.M.A. - 108 : 1145. 1937
- NOVAK et GALWIN "Mistakes in interpretation of intra-epithelial carcinoma".
A.J. Obst. Gyneco. vol. 62, nov. 51, p. 1079
- OBERLING (Ch.) BERNHARD (W.) GAUTIER (A.) HAGUENEAU (F.)
"Les structures basophiles du cytoplasme et leur rapport avec le cancer".
Presse méd., p. 719, 20 Mai 53.
- PALMER "Epithélioma pavimenteux intra-épithélial du col"
Bull. de Gyn. Obst. Rapports au Congrès d'Alger
Mai 1952. T. 4, n° 3 bis, 1952
- PAPANICOLAOU (G.) et TRAUT, Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. N. York. Commonwealth Fund 1943.
- PIPER (M.C.) Carcinoma in situ of the uterine cervix.
Am. J.O. and Gyn. 1949. 58 - 587
- PUND et AUERBACH, J.A.M.A. 131 : 960. 1943

- RUBIO (B.) "Lesiones cervico-utérines". Gynécologie Obstétrica de Mexico. 31-12-52, 41.
"Diopsia cervical" informe de 200 Casos. Gynecologia de Mexico. 30-4-52 p. 124
- SCHWARTZ (J.) (Lynbrook) "Curette & biopsie endo-cervicale"
Am. J.O. Gyn. 63. Juin 52 p. 1382
- TE LINDE (R.W.) and GALVIN (G.) "The minimal histological changes in biopsies to justify a diagnosis of cervical cancer"
Am. J. of O. and Gyn. 1944, 48, 774.
- THOMS "Two instruments for cervical biopsy"
Am. J.O. G. 1950, 59. 222.
- WALLON (E.) "Pinces pour biopsies utérines"
Sté Frse de Gyn. Nov. 51 p. 326.
- YOUNGE N. York State J. Med. : 50, 2519 - 1950
- YOUNG (P.A.) HEITIG (A.T.) et ARMSTRONG (D.)
"A study of 135 cases of carcinoma in situ of the cervix at the Free Hospital for women."
Am. J.O. G. 1949, 58, p. 876
- ZUCKERMANN, URRUTIA RUIZ, GRAHAM.
"Estado actual del conocimiento del cancer in situ".
Gynecologia Obstétrica de Mexico.
38 - 31 Août 52.
-

Vu le Doyen,

L. BINET :

Vu le Président de Thèse,

Professeur J. DELANUE :

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l' Académie,

J. SARRAILH :

